

Potensielle anvendelser av cone beam CT i stråleterapi av prostatakreft

Marius Røthe Arnesen



Masteroppgave

Biofysikk og medisinsk fysikk

Fysisk Institutt, Universitetet i Oslo

Juli 2008

Forord

Denne oppgaven ble utført ved gruppen for biofysikk og medisinsk fysikk, Fysisk institutt, Universitetet i Oslo og ved Fagområde Medisinsk fysikk og teknologi ved Radiumhospitalet.

Jeg vil takke min hovedveileder Eirik Malinen for veldig god hjelp med denne oppgaven. Han har vært en utmerket veileder og gitt meg meget god oppfølging fra start til slutt.

Jeg vil også takke Karsten Eilertsen, Jan Rødal og Maria Sastre ved Radiumhospitalet for nyttige innspill og praktisk hjelp underveis. En takk går også til alle ved gruppa for biofysikk og medisinsk fysikk.

Sist, men absolutt ikke minst, vil jeg rette en stor takk til Caroline for masse støtte underveis, og for god hjelp med å lese korrektur og innspill i slutfasen.

Oslo, juli 2008

Marius Røthe Arnesen

Sammendrag

Formålet med denne oppgaven var å benytte *cone beam* CT (CBCT)-avbildning til å kvantifisere tumorbevegelse og anatomiske endringer av risikoorgan over en fraksjonert behandling av prostatakraft. Videre skulle biologiske modeller for strålingseffekter i tumor og risikoorgan (blære og rektum) benyttes for å evaluere strålefeltsmarginer ved forskjellige strategier for posisjonskorrigering.

Billedgrunnlaget bestod av CBCT-opptak tatt av en pasient foran alle 37 behandlingsfraksjoner, samt et CT-opptak tatt ved planleggingen. Fra disse billedsettene ble prostatas posisjon bestemt fra implanterte markører og risikoorganenes form funnet ved konturering. For å kunne evaluere biologisk effekt er en avhengig av å følge dosen til hvert volumelement fra fraksjon til fraksjon. For blære og rektum, som endret form i løpet av behandlingen, ble det utviklet metoder basert på polynomisk warping til å følge dosen i hvert volumelement. Prostata ble antatt å være et rigid legeme.

Ved å trekke tilfeldige målvolumposisjoner og risikoorganformer fra billedgrunnlaget ble det simulert fraksjonerte behandlinger som inkluderte intra- og interpasientvariasjon i innstillingsavvik, prostatabevegelse og risikoorganform. For å simulere en konform behandlingsteknikk med varierende strålefeltsmargin ble det utviklet rutiner som automatisk formet feltene rundt målvolumet med en gitt margin. Marginene fra målvolum til feltgrense var mellom 2.5 og 20 mm. Videre ble det sett på tre forskjellige korreksjonsstrategier foran hver fraksjon: (1) ingen korreksjon, (2) beinkorreksjon for innstillingsavvik og (3) korreksjon for prostatabevegelse.

De simulerte behandlingene ble evaluert ved ekvivalent uniform dose (EUD) til målvolum og risikoorgan, samt sannsynligheten for tumorkontroll (TCP) og normalvevs-komplikasjon (NTCP). Simuleringene viste at økte marginer ga en større andel pasienter med akseptabel EUD til målvolum, men på bekostning av høyere EUD for risikoorganene. Økningen i EUD ga seg utslag i høyere TCP og NTCP. Det ble også observert at EUD til rektum økte ved prostatakorreksjon, noe som antas ha sammenheng med korrelasjonen funnet mellom prostataposisjon og rektumvolum.

Vurdert ved sannsynligheten for komplikasjonsfri tumorkontroll (P+) ga behandlingssimuleringene optimale marginer på 7.5 mm, 7.5 mm og 5.0 mm for henholdsvis ingen korreksjon, beinkorreksjon og prostatakorreksjon. Marginen funnet for ingen korreksjon var ca 5 mm mindre enn den beregnet med en standard marginformel, som er utledet kun fra

målvolumsbetraktninger. Simuleringene i denne oppgaven, som inkluderer både effekter i tumor og risikoorgan, indikerer at gjeldende strålefeltsmarginer bør reduseres. Resultatene funnet her viser også at strålefeltsmarginene bør minkes om en korrigerer for prostataposisjon foran hver fraksjon. Det bemerkes at for å komme med kliniske anbefalinger er videre undersøkelser basert på et større pasientgrunnlag nødvendig.

Innholdsfortegnelse

FORORD.....	3
SAMMENDRAG	5
INNHALDSFORTEGNELSE.....	7
1. INNLEDNING	11
2. BAKGRUNN	15
2.1 EKSTERN STRÅLETERAPI.....	15
2.1.1 CT.....	15
2.1.2 Lineærakseleratoren.....	17
2.1.3 Definisjon av volumer og marginer.....	20
2.1.4 Behandlingsplanlegging.....	21
2.1.5 Dosevolumhistogram.....	22
2.2 DOSEAVSETNING	24
2.2.1 Dosimetriske størrelser.....	24
2.2.2 Collapsed Cone algoritmen.....	26
2.3 BIOLOGISK EVALUERING AV DOSEFORDELINGER	28
2.3.1 EUD	28
2.3.2 TCP.....	29
2.3.3 NTCP	31
2.3.4 P+	32
3. MATERIALER OG METODER.....	33
3.1 PASIENT OG BILLEDGRUNNLAG	33

3.1.1	<i>CT-planleggingsgrunnlag</i>	33
3.1.2	<i>CBCT-bilder fra behandling</i>	34
3.2	BEINMATCHING.....	36
3.3	MÅLVOLUM OG RISIKOORGANER	36
3.3.1	<i>Prostata og målvolum</i>	36
3.3.2	<i>Risikoorganer</i>	39
3.4	BEREGNING AV DOSER	41
3.4.1	<i>Målvolum</i>	41
3.4.2	<i>Risikoorganer</i>	41
3.5	SIMULERINGER	44
3.5.1	<i>Feltkonstruksjon</i>	44
3.5.2	<i>Behandlingssimulering</i>	47
3.5.3	<i>Behandlingsevaluering</i>	50
4.	RESULTATER	52
4.1	CT- OG CBCT-BILDER	52
4.2	PASIENTPOSISJONERING - BEINMATCHING.....	54
4.3	ANATOMISKE VARIASJONER	56
4.3.1	<i>Markørdeteksjon og kontuering</i>	56
4.3.2	<i>Posisjon, volum og rotasjon</i>	59
4.4	DOSER	66
4.4.1	<i>Målvolum</i>	67
4.4.2	<i>Risikoorgan</i>	72
4.5	SIMULERINGER	85

4.5.1	<i>Konstruerte strålefelt</i>	85
4.5.2	<i>Behandlingssimulering</i>	89
5.	DISKUSJON	100
5.1	PASIENTUNDERSØKELSEN	100
5.1.1	<i>Billedgrunnlaget</i>	100
5.1.2	<i>Kontroll av pasientinnstilling ved beinmatching</i>	101
5.1.3	<i>Anatomiske endringer funnet fra CBCT-bilder</i>	102
5.1.4	<i>Doser til målvolum og risikoorgan</i>	105
5.2	SIMULERINGER	109
5.2.1	<i>Feltkonstruksjon og doseberegning</i>	109
5.2.2	<i>Behandlingssimulering</i>	110
5.2.3	<i>Biologisk evaluering av behandlingssimuleringen</i>	112
5.2.4	<i>Forslag til videre arbeid og simuleringer</i>	118
	KILDELISTE	121
	APPENDIKS A	127
	APPENDIKS B	135

1. Innledning

Kreft er en av de vanligste dødsårsakene i den vestlige verden. I Norge ble det registrert over 24000 nye krefttilfeller i 2006 [1]. Kreft er en sykdom som først og fremst rammer eldre, og antall tilfeller forventes å øke ettersom gjennomsnittlig levealder stiger. Som sykdomsklasse kjennetegnes kreft ved forekomsten av celler som deler seg uavhengig av kroppens kontrollsystem og som har evne til å invadere annet vev. Kreftcellene har fått disse egenskapene via mutasjoner forårsaket av skader på deres arvemateriale, DNA. Behandlingen av kreft må vurderes for hver enkelt pasient og kan være kirurgi, stråleterapi, cellegift eller en kombinasjon av disse. Totalt sett for alle krefttyper er overlevelsesraten etter 5 år på ca. 60 %, men prognosen varierer sterkt mellom de forskjellige kreftformene [1].

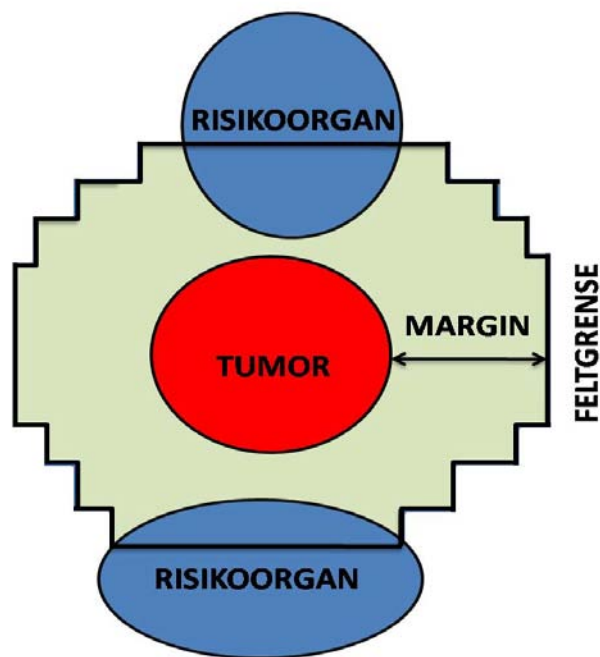
På tross av at prostatakreft kun forekommer hos menn er det en av de hyppigst forekommende kreftformene i Norge med litt under 4000 registrerte tilfeller i 2006 [1]. Sykdommen rammer hovedsakelig menn over 55 år [2], en befolkningsgruppe som har økt og som forventes å fortsatt øke i årene som kommer [3]. Overlevelsesraten ved prostatakreft er på ca. 80 % [1], men med det høye antallet tilfeller er dette allikevel en av kreftformene som tar flest liv i Norge.

Ved stråleterapi anvendes høyenergetisk ioniserende stråling, dvs. stråling som kan frigjøre elektroner fra atomer/molekyler og som dermed kan danne ione-par. Stråleterapi av prostatakreft kan realiseres ved å føre radioaktive kilder inn til prostata ved hjelp av nåler (såkalt interstitiell brachyterapi), eller ved å benytte en ekstern strålekilde slik som den medisinske lineærakseleratoren. Den eksterne strålingen kan være ladde partikler (for eksempel elektroner eller protoner) eller høyenergetisk røntgenstråling. Stråleterapi virker ved at strålingen skader tumorcellenes DNA. Hvis DNA-skadene blir for store eller kompliserte vil ikke cellene klare å reparere skadene og miste evnen til videre celledeling. Man sier at cellene dermed er inaktivert. Stråleterapi kan således kurere kreft ved å inaktivere alle cellene i tumor. Sannsynligheten for dette avhenger av energimengden avsatt per masse, det vil si stråledosen, i tumor.

En bieffekt av all stråleterapi er at også friskt vev (normalvev) vil motta stråling i tillegg til tumor. Et førende prinsipp innen stråleterapi er derfor å minimere sannsynligheten for skade på friskt vev samtidig som sannsynligheten for å kurere kreften maksimeres. Dette gjøres i praksis ved en biologisk og fysisk optimalisering av behandlingen. Biologisk optimalisering utnytter at celler i de fleste typer normalvev vil ha større evne til reparasjon enn kreftceller.

Fraksjonering, som er en oppdeling av behandlingen i daglige mindre stråledoser, vil gi normalvevsceller bedre tid til reparasjon. Fraksjonert behandling øker dermed forholdet mellom skade i tumor og normalvev, kalt den terapeutiske ratio, for en gitt totaldose. Den fysiske optimaliseringen gjøres ved å benytte en konform bestrålingsteknikk, som innebærer en størst mulig grad av fysisk avgrensning av doseområdet omkring tumor. For ekstern bestråling av prostatakreft benyttes derfor en såkalt kryssildteknikk hvor tumor blir bestrålt fra flere forskjellige vinkler. Ytterligere avgrensning oppnås ved å forme feltet rundt tumor ved hjelp av for eksempel en bevegelig mangebladskollimator i lineærakseleratoren.

Den fysiske optimaliseringen av behandlingen blir gjort under planleggingen på bakgrunn av et CT-billedopptak av pasienten. Dette billedopptaket, der strålefeltens posisjon og form vanligvis blir bestemt for hele behandlingen, representerer kun et øyeblikksbilde av pasientens indre. Ved en fraksjonert behandling over flere uker vil pasientens anatomi endres underveis. Disse endringene kan være forflytninger av tumor og varierende størrelse på organer, eller at pasienten går ned i vekt. For å være sikker på å treffe tumor blir feltene derfor definert med en margin rundt tumor, som illustrert i figur 1.1. For prostata er tumorbevegelsen lagt til grunn i marginberegningen basert på gjennomsnittsverdier funnet for større pasientgrupper. I tillegg til tumorbevegelse, skal marginene også ta høyde for blant annet usikkerhet ved tumorinntegning i CT-bildegrunnlaget og mulig feilposisjonering ved behandling.



Figur 1.1: Illustrasjon av et strålefelt formet med en margin rundt tumor. Risikoorgan er strålefølsomt normalvev, som ved prostatakreft kan være blære og rektum.

Som figur 1.1 illustrerer vil store marginer innbære at mye normalvev inkluderes i strålefeltene, med påfølgende risiko for normalvevsskade. På den andre siden vil små marginer øke risikoen for at tumor ikke får tilstrekkelig dose, særlig ved ved konform behandling der dosen avtar raskt utenfor målområdet. Et satsningsområde innen stråleterapi er kartleggingen av anatomiske endringer og muligheten for reduksjon av de geometriske usikkerhetene som nødvendiggjør marginene. Utviklingen innen billedveiledet stråleterapi (Image Guided RadioTherapy, IGRT) hvor gjentatt avbildning av pasienten ved behandlingstidspunkt åpner for korreksjoner av behandlingen [4], er en viktig del av dette. Avbildningene kan gi opphav til korreksjoner foran hver fraksjon som for eksempel å endre pasientens posisjon i forhold til innfallsretningen til strålefeltene.

Ved behandling blir pasienten posisjonert ved hjelp av et lasersystem og tusjmerker (eller små tatoveringer) på huden fra planleggingen. Pasientposisjonen har tradisjonelt blitt kontrollert ved at det tas røntgenbilder med den høyenergetiske behandlingsstrålen, som deretter sammenlignes med korresponderende bilder fra planleggingen. Utviklingen av billedveiledet stråleterapi har imidlertid åpnet for tredimensjonale *cone beam* CT (CBCT) bildeopptak av pasienten på behandlingsbordet. En CBCT kan monteres direkte på lineærakseleratoren [5]. Disse volumopptakene kan sammenlignes med CT-opptaket fra planleggingen for en full 3D-kontroll av pasientposisjon. CBCT-strålingen, i motsetning til den høyenergetiske strålingen fra

lineærakseleratoren, gir også god bløtvevskontrast, noe som gjør det mulig å følge anatomiske endringer av tumor og risikoorgan gjennom en fraksjonert behandling.

I denne oppgaven vil vi bruke CBCT-bilder tatt foran hver fraksjon til å kvantifisere variasjoner i anatomi, tumorposisjon og tumorvolum i løpet av et behandlingsforløp. Det vil presenteres metoder for å følge dosen til tumor og risikoorgan gjennom behandlingen, slik at konsekvensen av de anatomiske endringene kan bli estimert i form av biologiske modeller. CBCT-opptakene vil også danne grunnlaget for en objektiv evaluering av forskjellige marginer med hensyn på effekten både i tumor og normalvev. Det vil også bli sett på hvilken innvirkning forskjellige strategier for posisjonskorrigering har på marginer.

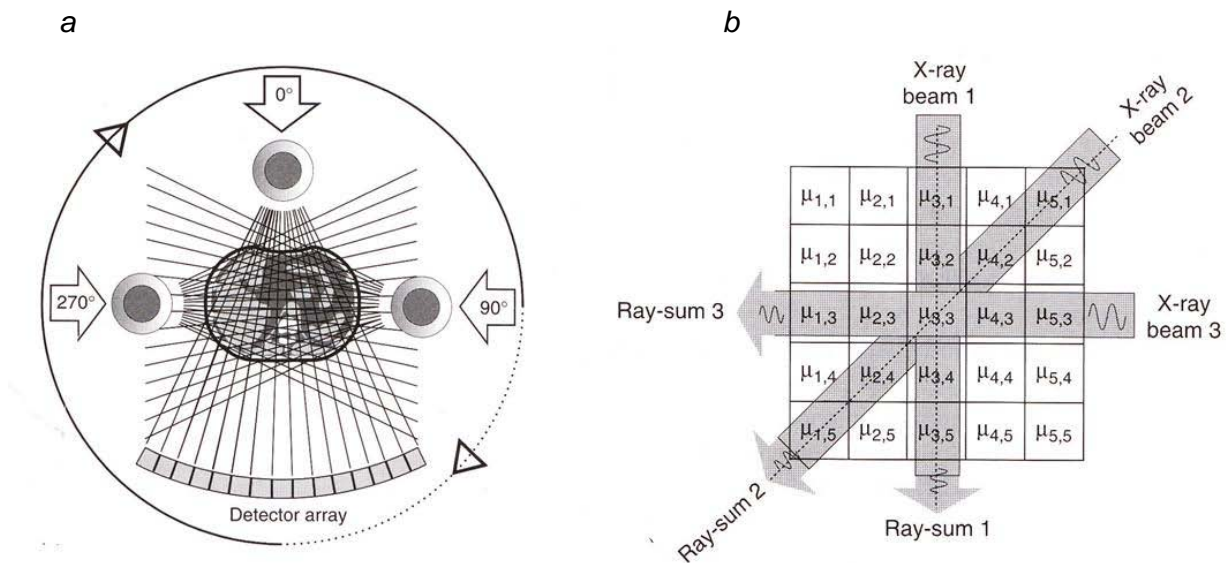
2. Bakgrunn

2.1 Ekstern stråleterapi

Ekstern stråleterapi av kreft involverer mange elementer. Før strålebehandling gjøres en totalvurdering av pasienten. For prostatapasienter som henvises stråleterapi innhentes først nødvendig diagnostisk informasjon ved et CT-opptak. Dette opptaket brukes i den videre planleggingen av stråleterapien. I et planleggingsprogram blir antall strålefelt og deres konfigurasjon bestemt. Doser til pasienten som følge av strålefeltarrangement blir deretter beregnet med spesielle algoritmer. For å avgrense høydoseområdet mest mulig blir tumor satt under kryssild av flere felt med forskjellige inngangsvinkler, i tillegg til at hvert enkelt felt formes etter tumor. Behandlingen er gjerne fraksjonert med fem behandlinger hver uke, og strekker seg over flere uker totalt. Selve bestrålingen av pasienten blir gjort av en medisinsk lineærakselerator. De forskjellige skrittene i prosessen, samt apparatene som blir brukt, er beskrevet i avsnittene under.

2.1.1 CT

Den følgende teorien om CT er, om ikke annet er angitt, tatt fra Dowsett *et al* [6]. Computed Tomography (CT) er en digital billedteknikk som genererer aksiale billedsnitt. Den første kommersielle CT ble introdusert av Sir Godfrey Hounsfield i 1973, og siden har det blitt utviklet stadig nye generasjoner maskiner. Hovedkomponentene i en CT er en røntgenkilde (stråleenergi i kilovolt-området) og rader av detektorer. Prinsippet er vist i figur 2.1a. Røntgenkilden roterer 360° rundt pasienten og sender ut et vifteformet stråleknippe mot pasienten. I løpet av en rotasjon vil det bli gjort mange projeksjoner hvor detektorer registrerer strålens totale attenuasjon mellom kilde og detektor, kalt stråle-sum i figur 2.1b. Attenuasjonskoeffisienten (μ) for hvert punkt i matrisen som utgjør et billedsnitt kan så rekonstrueres fra de detekterte stråle-summene. Rekonstruksjonen gjøres ved algoritmer basert på tilbakeprojeksjon og konvolusjon.

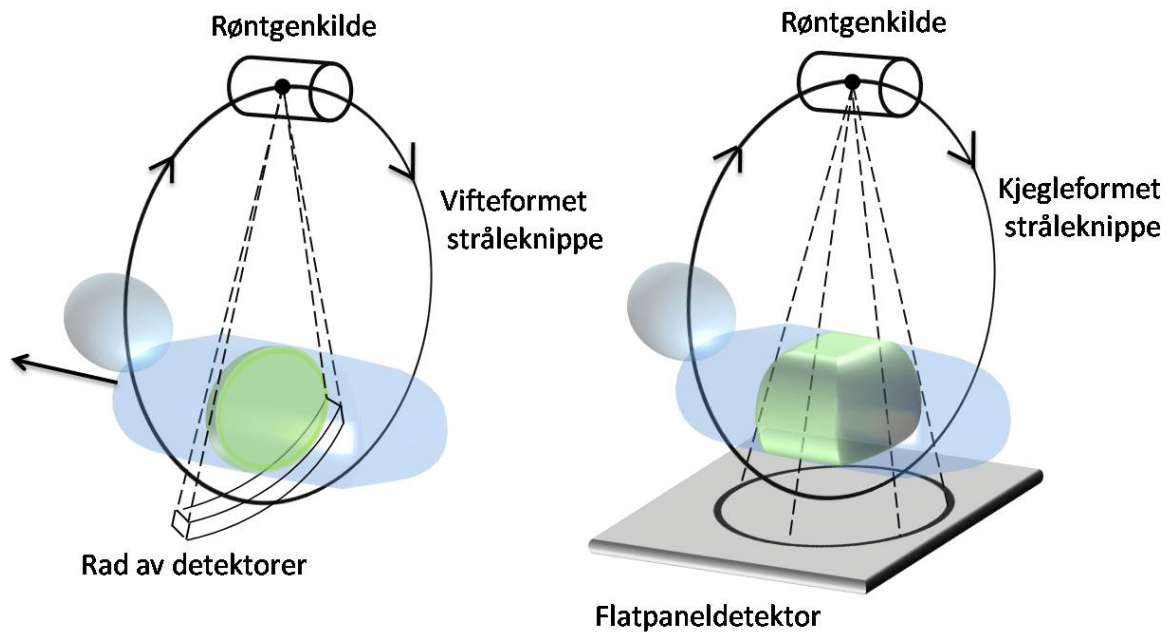


Figur 2.1: (a) Skisse som viser hvordan røntgenstråler projiseres ned til detektorer for en rotasjon om pasienten. (b) Hver projeksjon gir en detektert stråle-sum som består av flere attenuasjonskoeffisienter (Dowseth et al [6]).

Attenuasjonskoeffisienten i en piksel (et punkt i billedmatrisen) bestemmer CT-tallet denne pikselen får i bildet. Attenuasjonskoeffisienten vil være avhengig av energien til røntgenkilden, og for å ha en energiavhengig skala gis CT-tallet en verdi relativt til attenuasjonskoeffisienten i vann for samme energi. CT-tallet er da i enheten Hounsfield (H), som er definert ved:

$$H = 1000 \cdot \left(\frac{\mu_{\text{vev}} - \mu_{\text{vann}}}{\mu_{\text{vann}}} \right) \quad (2.1)$$

Prinsippene vist ovenfor i figur 2.1 gjaldt for en konvensjonell CT med et vifteformet stråleknippe og rekonstruksjon av hvert billedsnitt for seg. Det har i de senere år blitt utviklet CT-teknologi hvor røntgenkilden sender ut et kjegleformet stråleknippe mot en flatpaneldetektor, såkalt *cone beam CT* (CBCT). Forskjellen mellom konvensjonell CT og CBCT er illustrert i figur 2.2. I en CBCT vil en ved egne cone beam-algoritmer kunne rekonstruere et pasientvolum fra data tatt ved en rotasjon om pasienten. Billedsnitt kan senere bli generert fra volumopptaket. Fordelen med CBCT i stråleterapi er at ved å bruke en flatpaneldetektor kan den monteres direkte på lineærakseleratoren [5].



Figur 2.2 : Skisse som illustrerer forskjellen mellom en konvensjonell CT (venstre) og en cone beam CT (høyre).

2.1.2 Lineærakseleratoren

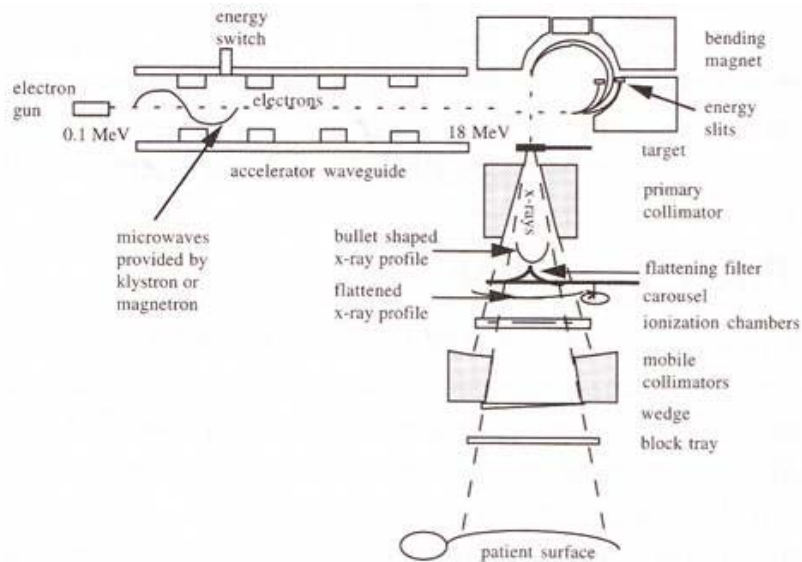
Stoffet om medisinske lineærakseleratorer er hentet fra Metcalfe *et al* [7]. Til strålebehandling av kreft er det nødvendig med stråling som har energier i megavolt-området (MV), og en lineærakselerator benyttes vanligvis til å produsere denne.

I lineærakseleratoren (figur 2.3-2.4) brukes en magnetron (eller en klystron) til å skape mikrobølger med høy effekt. Mikrobølgene ledes til akseleratorrøret hvor de setter opp elektromagnetiske felt i kaviteter inne i røret. Elektroner synkronisert med mikrobølgene sendes inn i akseleratorrøret fra en elektronkanon. De blir så akselerert fra kavitert til kavitert av det elektromagnetiske feltet. Elektronene akselereres til relativistiske hastigheter i de første kavitetene, og deretter vil energiøkningen øke deres relativistiske masse. Vanligvis er akseleratorrøret montert horisontalt (normalt på den ønskede stråleretningen ned mot pasienten) og elektronstrålen vinkles dermed 90 eller 270° via en avbøyningsmagnet. For fotonbestråling vil elektronene så treffe et 'target' av metall med høyt atomnummer, hvor røntgenstråling (bremsestråling) blir skapt når elektronene nedbremses. Røntgenfeltet vil deretter passere en primærkollimator som stopper spredt stråling, før det går gjennom et utjevningsfilter for å få en flatere feltprofil. Feltet blir deretter formet av en sekundærkollimator, som i moderne lineærakseleratorer gjerne er en mangebladskollimator (Multi-Leaf Collimator; MLC). En

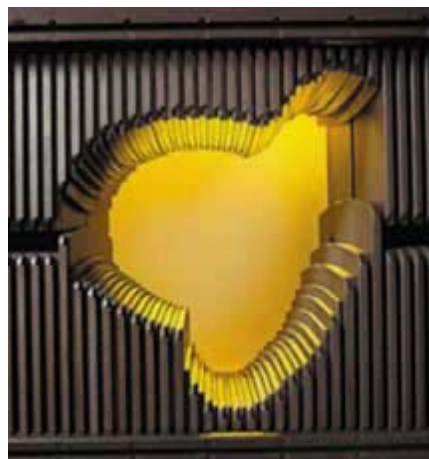
MLC (figur 2.5) består av flere sett av metallblader som kan beveges uavhengig av hverandre. Ved elektronbestråling er 'target' fjernet fra strålebanen. Elektronstrålen vil gå gjennom et spredningsfilter (i stedet for et utjevningsfilter) for å få en bredere behandlingsstråle, men ellers er oppsettet likt som for et røntgenfelt. Foran sekundærkollimatoren er det montert et ionisasjonskammer som måler dosen levert av apparatet, der avlesningen gir verdier i monitorenheter (Monitor Units; MU).



Figur 2.3: Lineærakselerator for stråleterapi av kreft (Varian Medical Systems)



Figur 2.4: Skjematisk tegning av en lineærakselerator med de forskjellige komponentene (Metcalf et al [7]).



Figur 2.5: En mangebladskollimator (multi leaf collimator; MLC) montert i hodet på en medisinsk lineærakselerator (Varian Medical Systems).

Diagram illustrating the components of a radiotherapy target volume, showing concentric regions and margins:

- GTV (Gross Tumor Volume):** The central red region.
- CTV (Clinical Target Volume):** The green region surrounding the GTV.
- ITV (Internal Target Volume):** The orange region surrounding the CTV.
- Subklinisk sykdom (Subclinical disease):** The area between the CTV and the PTV.
- Indre margin (IM):** The dashed line separating the CTV from the PTV.
- Setup margin (SM):** The solid line separating the PTV from the Feltgrense.
- Planleggingskontur (Planning contour):** The dashed line separating the PTV from the Feltgrense.
- PTV (Planning Target Volume):** The light green region.
- Feltgrense (Felt boundary):** The outermost boundary of the target volume.
- Penumbra P90/50:** The area between the PTV and the Feltgrense.

Figur 2.6: Oversikt over volumer og marginer brukt i stråleterapi (NRAP [9]).

2.1.4 Behandlingsplanlegging

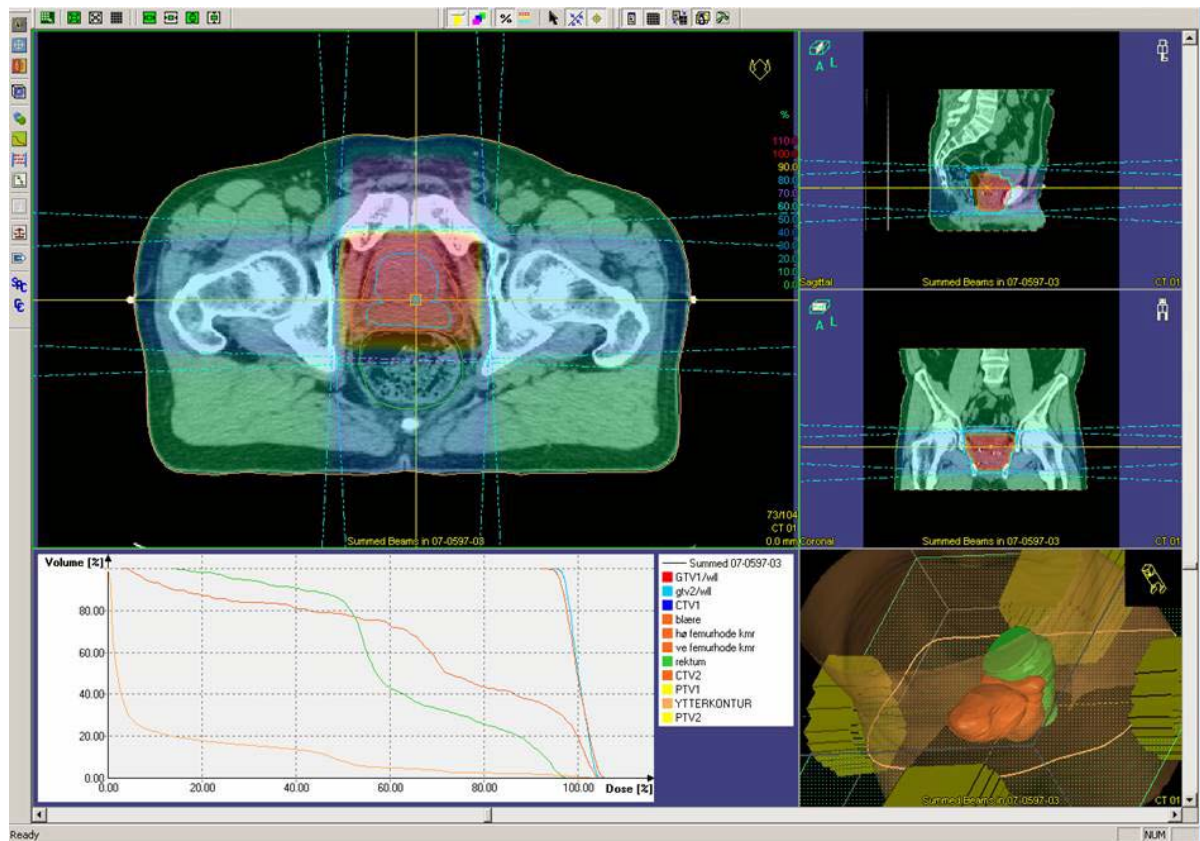
Forberedelsen til strålebehandlingen begynner med et CT-opptak av pasienten hvor det blir satt blymarkører på pasientens hud. Disse markørene kommer tydelig fram på CT-bildene og bestemmer et referansepunkt i pasienten. CT-bildene danner en 3D-modell av pasienten og blir importert til et planleggingsprogram som grunnlag for en virtuell behandlingssimulering (figur 2.7).

I planleggingsmodulen blir først målvolum og risikoorgan, slik som definert i delkapittel 2.1.3, bestemt. Volumene blir konstruert snitt for snitt fra det importerte CT-grunnlaget av lege og stråleterapeut.

Neste skritt er valg av strålefeltgeometri hvor antall strålefelt samt feltenes innfallsvinkel og eventuelle kiler blir bestemt. Deretter blir feltenes form og skjerming bestemt. Til hjelp i denne prosessen blir det fra CT-bildene rekonstruert BEV (*Beams Eye View*) -bilder av pasienten sett fra hodet til lineærakseleratoren. I et slikt bilde er omrisset av målvolumet projisert ned i et plan sammen med feltet, slik at dette kan tilpasses formen til målvolumet. BEV-bilder av feltgrensene og anatomien for hvert strålefelt, kalt digitalt rekonstruerte røntgenbilder (DRR), blir lagret for senere å kunne sammenlignes med feltkontrollbilder av pasienten på behandlingsapparatet.

Isosenteret defineres fra krysningspunktet til de forskjellige feltenes sentralstråle samt rotasjonsenteret til lineærakseleratoren ved behandling. En isosentrisk behandlingsteknikk innebærer at senter av målvolumet befinner seg i fast avstand fra lineærakseleratorens fokus.

Dosefordelingen i pasienten kan deretter beregnes med en doseberegningssalgoritme (se delkapittel 2.2.2). Den resulterende dosefordelingen blir evaluert blant annet ved hjelp av isodoselinjer i forskjellige billedplan, og dose-volum-histogrammer for målvolum og risikoorgan (se delkapittel 2.1.5). Det blir så bestemt hvor mange monitorenheter som lineærakseleratoren skal levere for å gi ønsket til målvolumet. Den endelig godkjente behandlingsplanen blir til slutt overført til behandlingsapparatet.



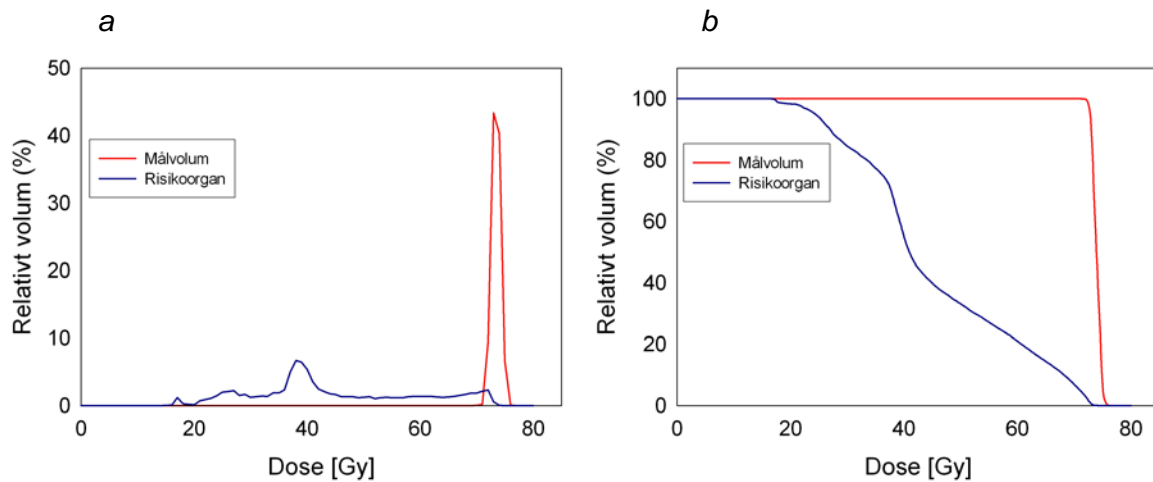
Figur 2.7: Skjerm bilde fra en behandlingsplanlegging av en pasient med prostatakreft. Øverst til venstre er dosefordelingen i et aksialt billedsnitt. Isosenter og feltgrenser er markert sammen med konturene til GTV2, CTV2 og rektum. Til høyre ovenfra og ned vises tilsvarende informasjon i et koronalt og sagittalt billedsnitt og en 3D rekonstruksjon av de nevnte volumene. Nederst til venstre vises DVH til GTV2, CTV2, blære, rektum og ytterkontur. Planleggingsmodulen MasterPlan er benyttet.

2.1.5 Dosevolumhistogram

For å evaluere den planlagte dosefordelingen til målvolume og risikoorganer er det vanlig å benytte dose-volum-histogram (DVH). Et DVH oppsummerer dosefordelingen til et risikoorgan eller målvolume med en graf. På frekvensform vil et DVH angi antall voxler i volumet eller relativ volumandel som mottar dose innenfor et gitt doseintervall. I et kumulativt DVH plottes den relative volumandelen som får dose større eller lik en gitt dose. I figur 2.8 vises eksempler på DVH'er for et målvolume og et risikoorgan på henholdsvis frekvensform og kumulativ form. For et målvolume vil et ideelt kumulativt DVH være boksformet og ligge på 100 % fram til måldosen, for så å falle rett ned til 0 %. Et slikt kumulativt DVH sier at volumet får en helt homogen dose (lik måldosen). DVH på frekvensform for samme dosefordeling ville vært en vertikal strek for dose lik måldosen (en 'deltafunksjon'). Tilsvarende DVH for et risikoorgan vil

ha en mer ujevn form som vist i figur 2.8. Formen skyldes at noen deler av organet vil være innenfor strålefeltet og få høy dose, mens andre deler vil være utenfor og motta lavere dose.

I protokoller for strålebehandling er det vanlig å ha krav for risikoorgan hvor den maksimalt tillatte dosen til gitte andeler av volumet angis. Det kumulative DVH kan brukes til å sjekke doseplanen mot disse. Det bør bemerkes at et DVH ikke sier noe om hvilke deler at et volum som får høy eller lav dose.



Figur 2.8: Eksempel på dosevolumhistogram for målvolum og risikoorgan på frekvensform (a) og kumulativ form (b).

2.2 Doseavsetning

2.2.1 Dosimetriske størrelser

Den følgende teorien er tatt fra Attix [10]. Stråling kan være direkte ioniserende i form av ladde partikler, eller indirekte i form av fotoner. For indirekte ioniserende stråling vil kinetisk energi bli overført til ladde partikler ved vekselvirkningsprosesser (fotoelektrisk effekt, compton spredning og pardannelser). Disse sekundære ladde partiklene (vanligvis elektroner) vil så avgi energien til mediet og gi absorbert dose. Den kinetiske energi per masse avgitt fra primærstrålen til ladde partikler kalles KERMA (Kinetic Energy Release per MAass). Kollisjonskermaen er den delen av kermaen som ender opp som kollisjonsenergi avgitt av sekundærelektroner. For monoenergetiske strålefelt vil kollisjonskermaen være proporsjonal med energifluensen til fotonene ψ , hvor proporsjonalitetskonstanten μ_{en}/ρ er masseenergiabsorpsjonskoeffisienten:

$$K_c = \psi \left(\frac{\mu_{en}}{\rho} \right) \quad (2.2)$$

Energifluensen antas avta eksponensielt innover i det bestrålte mediet:

$$\psi = \psi_0 e^{-\mu \cdot l} \quad (2.3)$$

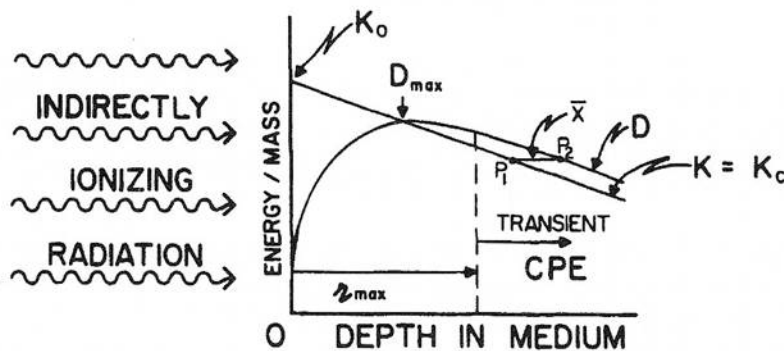
Her er l er dybden i mediet og μ attenuasjonskoeffisienten som angir sannsynligheten per lengde for fotonvekselvirkning i primærstrålen. Dose er definert som forventningsverdien av absorbert energi per masse i et lite delvolum:

$$D = \frac{d\varepsilon}{dm} \quad [J/kg = Gy] \quad (2.4)$$

Dosen kan knyttes til kollisjonskermaen under visse betingelser. Om det er likevekt mellom energien avgitt fra ladde partikler som går inn og ut av et volum vil en ha Charged Particle Equilibrium (CPE), og dosen til volumet er da lik kollisjonskermaen. CPE forutsetter neglisjerbar fotonattenuasjon over rekkevidden til sekundærelektronene, men om dette kravet ikke er oppfylt kan det fortsatt være Transient Charged-Particel Equilibrium (TCPE). Ved TCPE vil dosen til mediet være proporsjonal med kollisjonskermaen:

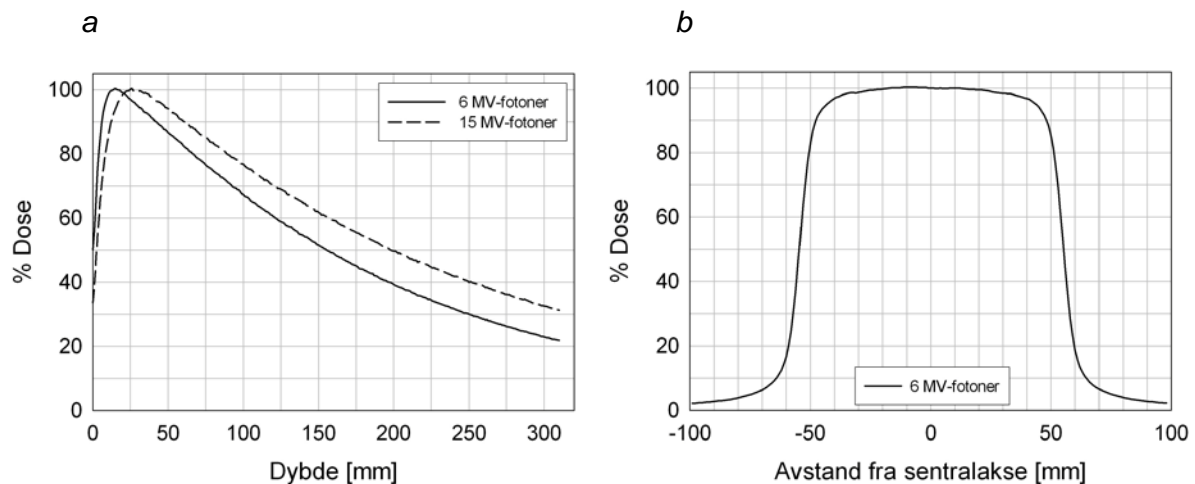
$$D = K_c^{\text{TCPE}} e^{-\mu \bar{x}} \quad (2.5)$$

Dosen avgitt av sekundærelektronene vil være høyere enn kollisjonskermaen i samme dyp. Dette er fordi sekundærelektroner gjennomsnittlig vil avsette den kinetiske energien en avstand \bar{x} bakenfor dypet de ble løsrevet. Attenuasjonen $e^{-\mu \bar{x}}$ av primærstrålen over den samme avstanden \bar{x} , vil gjøre kollisjonskermaen tilsvarende mindre enn dosen i samme dyp, se figur 2.9.



Figur 2.9: Illustrasjon av dybdedose og kollisjonskerma TCPE (Attix [10]).

Figur 2.10a-b viser eksempler på henholdsvis to dybdedosekurver og en doseprofil. *Build-up*-sonen til dybdedosekurvene i kommer av at sekundærelektronene beveger seg innover i mediet før all energi er avsatt. Dosen øker i begynnelsen av dybdedoseforløpet da stadig flere elektroner avgir energi. Dosemaksimum inntreffer når denne oppbygningen balanseres av at primærstrålen attenueres. Høyere fotonenergi vil gi sekundærelektronene større rekkevidde og dermed flytte dosemaksimum mot større dyp.



Figur 2.10: Eksempler på dybdedosekurver i vann for to forskjellige fotonenergier (a), og en doseprofil i vann ved 10 cm dyp (b).

Av doseprofilen i figur 2.10b ser en at dosen ikke avtar umiddelbart i ytterkantene av feltet. Dette området i ytterkanten av feltet kalles penumbra-regionen. Penumbra (halvskygge) kan defineres som avstanden fra 80 % dose til 20 % dose, hvor 100 % er dosen ved sentralaksen og feltgrensen er definert ved 50 % dose. Penumbraen har et rent geometrisk bidrag fra at strålekilden har en utstrekning, i tillegg til at den skyldes spredt stråling. Opphavet til spredt stråling er spredning av fotoner i hodet til lineærakseleratoren, samt lateral spredning av fotoner og sekundærelektroner inne i pasienten. Transmisjon av fotoner gjennom kollimatoren vil også bidra til dose utenfor feltgrensene og dermed penumbraen.

2.2.2 Collapsed Cone algoritmen

Dosefordelingen inne i pasienten gitt av de planlagte strålefeltene kan for eksempel beregnes med collapsed cone algoritmen. Den følgende teorien om denne algoritmen er hentet fra Ahnesjö [11].

Energifluensen ψ til strålefeltet innover i pasienten beregnes ved *ray tracing*, der rettlinjede primærstråler strekkes fra strålefeltets fokus gjennom pasienten. I vakuum avtar strålen inverst kvadratisk med avstanden fra fokus. I pasienten vil primærstrålen i tillegg attenueres eksponensielt, slik at energifluensen i et gitt voxel blir:

$$\psi(r) = \psi(r_0) \left(\frac{r_0}{r} \right)^2 \exp \left(- \int_{r_0}^r \mu(l) dl \right) \quad (2.6)$$

I ligning 2.6 er r_0 referansedypet i overflaten av pasienten, mens attenuasjonskoeffisienten μ for hvert voxel langs linjen til r finnes fra de tilhørende CT-tallene (ligning 2.1). TERMA (Total Energy Released per MAss) kan deretter beregnes for alle voxler som produktet av den tilhørende energifluensen og attenuasjonskoeffisienten per tetthet:

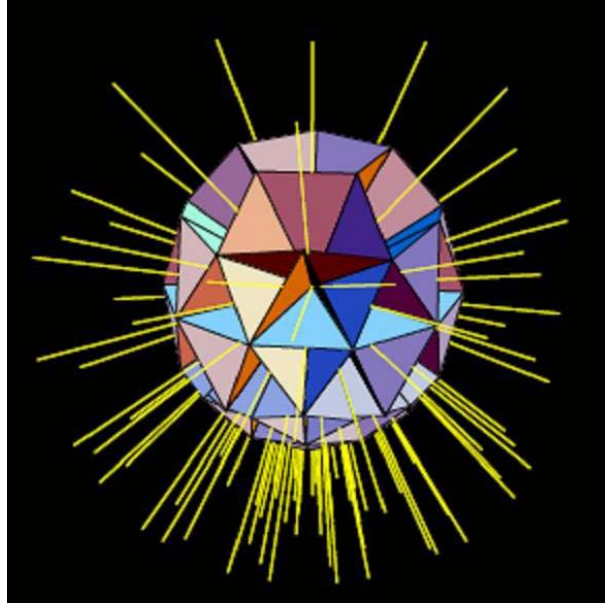
$$T = \psi \left(\frac{\mu}{\rho} \right) \quad (2.7)$$

Dosefordelingen finnes så ved å konvoluere TERMA med en polyenergetisk punktspredekjerne, som beskriver den romlige dosefordelingen rundt et vekselvirknings-punkt. Ved collapsed cone konvolusjon tar de polyenergetiske punktspredekjernene (satt sammen av monoenergetiske kjerner) hensyn til sekundære partikler og spredte fotoner, og er beskrevet analytisk på formen:

$$H(r, \theta) = \frac{A_\theta e^{-a_\theta r} + B_\theta e^{-b_\theta r}}{r^2} \quad (2.8)$$

Første og andre ledd i ligning 2.8 gir dosen fra henholdsvis primære og spredte fotoner, hvor r er avstanden fra vekselvirkningspunktet og θ er vinkelen med innfallsretningen til primærstrålen. For å redusere antall beregninger i konvolusjonen er punktspredekjernen delt inn i et visst antall romvinkler. En antar så at all energi avgitt innenfor kjeglen definert av romvinkelintervallet vil bli avsatt langs aksene til kjeglen. Man kan dermed si at kjeglen kollapser; *collapsed cone*.

For å beregne dosefordelingen i hele pasienten blir det laget et sett strålelinjer slik at det for alle voxler passerer nøyaktig en linje for hver romvinkel. Dosen til hver voxel finnes så ved å summere dosen over alle strålelinjer. Figur 2.11 viser et eksempel på en punktspredekjerne brukt i collapsed cone algoritmen.



Figur 2.11: Punktspredekjerne fra collapsed cone algoritmen delt inn i 106 romvinkler (Ahnesjö [12]).

2.3 Biologisk evaluering av dosefordelinger

2.3.1 EUD

En heterogen dosefordeling i et målvolum eller risikoorgan kan evalueres ved å redusere dosefordelingen ned til en representativ dose. Den ekvivalente uniforme dosen (EUD) til et volum er den homogene dosen som i klinisk effekt skal tilsvare den faktiske heterogene dosefordeling i volumet. EUD ble først utviklet som mekanistisk modell for tumor [13]. Det er i denne oppgaven blitt benyttet en generalisert EUD-modell for tumor og normalvev [14], definert ved:

$$EUD = \left[\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N D_i^a \right]^{\frac{1}{a}} \quad (2.9)$$

N er antall voxler i volumet, og D_i er dose til voxel i . Denne fenomenologiske definisjonen ble foreslått uten noen form for underliggende mekanistisk argumentasjon. Ligning 2.9 er egentlig den generaliserte middelveiden til dosefordelingen, hvor parameteren a bestemmer vektningen.

For normalvev vil EUD være knyttet til Lyman-Kutcher-Borman modellen for volumeffekt hvor volum blir vektet med parameteren n , gjennom forholdet $a=1/n$ [15].

En positiv stor a vil vekte de høyeste dosene mest og føre til at EUD går mot maksimal dose i volumet. Organer med en såkalt seriell struktur vil være følsomme for høy dose til en liten del av volumet og gis dermed en høy positiv a . For eksempel antar en at spiserøret har en slik seriell struktur.

En lav positiv a -verdi vil føre EUD mot gjennomsnittsdosen til volumet, og for $a = 1$ er EUD lik gjennomsnittet i dosefordelingen. En gir derfor en lav positiv a til organer av antatt parallell struktur, hvor gjennomsnittsdosen til hele volumet avgjør sannsynligheten for skade. Lunge og lever er eksempler på organer med antatt parallell struktur.

Om en lar a ha en høy negativ verdi, vil EUD gå mot minimumsverdien i dosefordelingen. Lokal kontroll i tumor er avhengig av at alle tumorceller inaktiveres, og vil være følsomt for lave doser til deler av volumet. Ved utregning av EUD bør tumor derfor ha en høy negativ a for å vekte de lave dosene i volumet mest.

2.3.2 TCP

EUD reduserer en heterogen dosefordeling i tumor ned til en ekvivalent homogen dose, men sier ikke noe om utfallet av behandlingen. Den følgende teorien er, om ikke annet er nevnt, hentet fra Nahum og Sanchez-Nieto [16]. Dosefordelingen i en tumor kan evalueres ved å se på hvilken kontrollsannsynlighet (*Tumor Control Probability*, TCP) den gir. TCP angir sannsynligheten for at alle celler i tumor er inaktivert. TCP-modellen baserer seg på cellulær doserespons i henhold til den lineær-kvadratiske modellen (LQ-modellen) hvor andelen overlevende celler SF etter en homogen dose D er gitt ved:

$$SF = e^{-\alpha D - \beta D^2} \quad (2.10)$$

Her knyttes parameteren α til inaktivering ved dobbelttråddbrudd i DNA, mens parameteren β relateres til sannsynligheten for to enkelttråddbrudd i DNA som er nærme nok i tid og rom til inaktivering av cellen. Det gjennomsnittlige antallet overlevende klonogene tumorceller (dvs. celler som har evnen til å repopulere tumor), N_S , av en utgangspopulasjon på N_C celler er da gitt ved:

$$N_s = N_c \cdot SF \quad (2.11)$$

Ved stråleterapi vil totaldosen D bli gitt over flere fraksjoner, hver med en fraksjonsdose d , og en får da følgende uttrykk for gjennomsnittlig antall overlevende klonogene celler i tumor:

$$N_s = N_c \exp \left[-\alpha D \left(1 + \frac{1}{\alpha/\beta} d \right) \right] \quad (2.12)$$

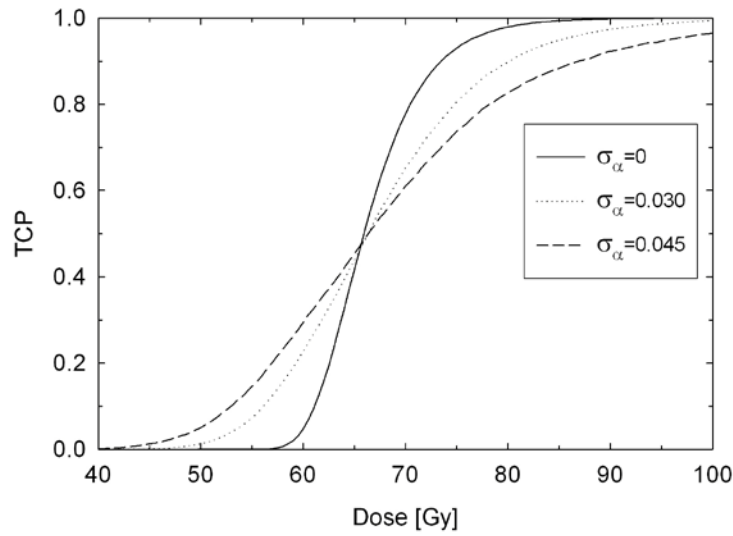
Sannsynligheten for tumorkontroll er gitt ved sannsynligheten for at alle klonogene celler i tumor inaktiveres ($N_s = 0$). Poisson-statistikk gir at denne kontrollsannsynligheten er:

$$TCP = \exp(-N_s) = \exp \left\{ -N_c \exp \left[-\alpha D \left(1 + \frac{1}{\alpha/\beta} d \right) \right] \right\} \quad (2.13)$$

Om en ser på en pasientpopulasjon kan det være interpasientvariasjon i strålesensitiviteten til tumorcellene, altså en variasjon i parameterne α og β mellom pasienter. Denne variasjonen kan inkluderes i TCP-modellen ved å anta at strålesensitiviteten α til pasientpopulasjonen er normalfordelt om gjennomsnittet $\bar{\alpha}$ med et standardavvik σ_α . En antar videre at parameteren β er normalfordelt slik at forholdet α/β er konstant, og følgende uttrykk fås da for TCP:

$$\overline{TCP} = \frac{1}{\sigma_\alpha \sqrt{2\pi}} \int_0^\infty \exp \left\{ -N_c \exp \left[-\alpha D \left(1 + \frac{1}{\alpha/\beta} d \right) \right] \right\} \exp \left[-(\alpha - \bar{\alpha})^2 / 2\sigma_\alpha^2 \right] d\alpha \quad (2.14)$$

En slik interpasientvariasjon i strålefølsomhet vil gjøre at stigningen til den sigmodiale TCP-kurven blir slakere, som vist i figur 2.12 under.



Figur 2.12: TCP som funksjon av dose for en simulert pasientpopulasjon med $\alpha=0.15 \text{ Gy}^{-1}$, $\alpha/\beta=3 \text{ Gy}$, $N_C=10^7$ og tre forskjellige σ_α .

En bør ved beregning av TCP også ta hensyn til at det vil være en heterogen dosefordeling i tumor, og gjennomsnittlig TCP for en pasientpopulasjon vil da bli:

$$\overline{TCP} = \frac{1}{\sigma_\alpha \sqrt{2\pi}} \int_0^\infty \exp \left[- \sum_i N_{c,i} \exp \left\{ - \alpha D_i \left(1 + \frac{1}{\alpha/\beta} d_i \right) \right\} \right] \exp \left[- (\alpha - \bar{\alpha})^2 / 2\sigma_\alpha^2 \right] d\alpha \quad (2.15)$$

Her er det summert over alle voxler i tumor, hver med sin totaldose og fraksjonsdose, samt integrert over pasientpopulasjonen med en normalfordelt α .

2.3.3 NTCP

Strålebehandlingen kan evalueres med hensyn på effekten den har på normalvev. Dette kan gjøres ved å se på sannsynligheten for normalvevskomplikasjon (*Normal Tissue Complication Probability*, NTCP), som er sannsynligheten for at et visst endepunkt nåes. Et slikt endepunkt kan være for eksempel være alvorlige blødninger i rektum. NTCP kan modelleres fenomenologisk ved å tilpasse funksjoner til kliniske data, og en modell er [17]:

$$NTCP = \frac{1}{1 + \left(\frac{EUD_{50}}{EUD} \right)^b} \quad (2.16)$$

NTCP er her en logistisk funksjon av EUD, hvor EUD_{50} er den EUD som etter 5 år vil gi komplikasjoner for 50 % av tilfellene i en pasientpopulasjon. Parameteren b vil beskrive helningen på doseresponskurven implisitt forårsaket av interpasientvariasjon i strålefølsomhet, og finnes ved tilpasning av kliniske data.

2.3.4 P₊

En måte å evaluere strålebehandlingen på er å angi sannsynligheten for den skal gi komplikasjonsfri tumorkontroll. Tumorkontrollssannsynligheten er matematisk gitt ved TCP (ligning 2.15), mens sannsynligheten for normalvevskomplikasjon kan gis ved NTCP (ligning 2.16). Matematisk defineres sannsynligheten for komplikasjonsfri tumorkontroll ved funksjonen P_+ , som for flere risikoorganer i er gitt ved [18]:

$$P_+ = TCP \prod_i (1 - NTCP_i) \quad (2.17)$$

Ved å beregne P_+ blir kvaliteten på behandlingen vurdert etter hvilken effekt den har på både tumor og normalvev.

3. Materialer og metoder

3.1 Pasient og billedgrunnlag

Pasientgrunnlaget i denne oppgaven består av en pasient som har gjennomgått strålebehandling for prostatakreft. Behandlingen av prostata går totalt over 37 fraksjoner og gis sekvensielt over to serier; serie 1 og serie 2. I serie 1 får prostata og vesikler en dose på 50 Gy fordelt over 25 fraksjoner, og i serie 2 får prostata 24 Gy over 12 fraksjoner. Billedgrunnlaget består av et sett CT-bilder tatt før behandlingsplanleggingen, samt 37 sett med CBCT-bilder tatt foran hver behandlingsfraksjon.

3.1.1 CT-planleggingsgrunnlag

9 dager før behandlingen startet gjennomgikk pasienten en CT- undersøkelse. CT-enheten var en GE Lightspeed Ultra (140 kV). Det resulterende CT-billedsettet består av 104 billedsnitt (x-y-plan i figur 3.2) hvor pikselstørrelsen er 0.92 mm og hvert snitt er 2.5 mm tykt (y-retning i figur 3.2). Dette billedsettet er blitt overført til programmet Oncentra MasterPlan v. 3.0 (Nucletron) og brukt som grunnlag i den videre planleggingen av behandlingen. I MasterPlan (MP) har legen (onkologen) tegnet inn målvolumene GTV1 og GTV2, og stråleterapeuten konturert ut risikoorganene blære og rektum. Målvolumene CTV1 og CTV2 blir automatisk generert fra henholdsvis GTV1 og GTV2 ved å legge til en isotrop margin på 5 mm. Volumer med indeks 1 består av kun prostata og benyttes i serie 2, mens indeks 2 er volumer med vesikler inkludert i serie 1 av behandlingen. Stråleterapeuten har satt opp 4 strålefelt (15 MV fotoner) bestående av et forfelt, et bakfelt og to sidefelt, der hvert sidefelt har et ekstra segment. Feltene er formet etter målvolumet med en margin på 15 mm mellom CTV og feltgrense. Dose til målvolum og risikoorgan har blitt beregnet med Collapsed Cone algoritmen (delkapittel 2.2.2) med en oppløsning på 4 mm i snittplanet.

Til våre undersøkelser har vi eksportert dosefilene og konturene konstruert i MP via DICOM (the Digital Imaging and COmmunications in Medicine; NEMA, USA) til IDL (Interactive Data Language; ITT Visual Information Solutions, USA). I IDL har dosefilene,

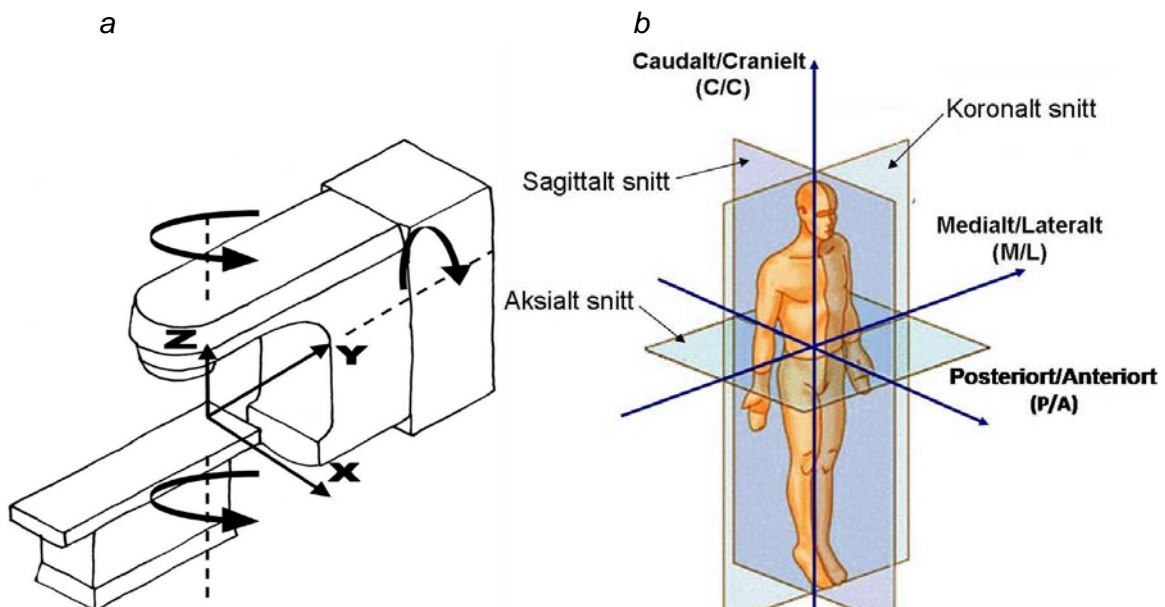
målvolumene, organvolumene og CT-bildene blitt lagret i 3D-matriser. Matrisene utgjør et felles romlig referansesystem for det videre arbeidet.

3.1.2 CBCT-bilder fra behandling

Før hver av de 37 behandlingsfraksjonene ble det foretatt et volumopptak av pasienten på behandlingsbordet med et CBCT XVI-system (120 kV, Elekta, Sverige). Figur 3.1 viser et bilde fra strålebehandling 12 (SB 12) på Radiumhospitalet hvor det er montert en CBCT på lineærakseleratoren. Pasienten har før avbildning blitt posisjonert på behandlingsbordet ved hjelp av ytre markører (tusjmerker på huden) og lasere fastmontert på lineærakseleratoren og vegger i behandlingsrommet. Fra volumopptaket har det blitt rekonstruert 3 mm tykke billedsnitt med 1 mm pikselstørrelse, som senere har blitt eksportert som DICOM-filer. Disse filene har så blitt lest inn i IDL som billedmatriser på samme måte som bildene fra planleggingen. I IDL ble funksjonen *congrid* brukt for å få samme pixelstørrelse og snittykkelse på CBCT-matrisene som CT-matrisene. Videre ble informasjon hentet fra 'hodet' (engelsk: *header*) til DICOM-filene benyttet for å plassere sentrum av CBCT-billedmatrisene i isosenter. All videre billedbehandling og beregning er blitt gjort i IDL. Figur 3.2a viser en illustrasjon av behandlingsapparatet med det romlige aksesystemet inntegnet. Figur 3.2b definerer de forskjellige snittplanene og benevnelsen på retninger i kroppen. Det fremgår at når pasienten ligger på behandlingsapparatet vil x-aksen ligge i M/L-retning, y-aksen tilsvare C/C-retning og z-aksen være i P/A-retning.



Figur 3.1: Behandlingsapparatet ved SB 12 på Radiumhospitalet. Øverst til høyre sees 'hodet' til lineærakseleratoren. Delvis skjult tvers ovenfor er detektoren benyttet til å ta planare feltkontrollbilder. Nederst til høyre er røntgenkilden (energi i kV-området) og tvers ovenfor den flatpaneldetektoren som sammen med røntgenkilden utgjør en CBCT.



Figur 3.2: (a) Illustrasjon av behandlingsapparat med romlige akser inntegnet. (b) Definisjon av snittplan og retninger i pasienten.

3.2 Beinmatching

Vi har brukt bein som referanse for å undersøke posisjonen til pasienten ved behandlingene i forhold til den planlagte posisjonen. Fra CT-bildene tatt under planleggingen segmenterte vi ut bein. For å få til dette benyttet vi oss av ‘terskling’. Alle punkter i billedmatrisen med intensitetsverdi over terskelverdien fikk verdien 1 i en CT-beinmatrise, og alle punkter med verdi under terskelen fikk verdien 0. På tilsvarende måte segmenterte vi ut bein fra CBCT-billedmatrisene for alle fraksjoner. Terskelverdien brukt for bein i CT-bildene var 1200 HU, mens den for CBCT-bildene var 1050 HU. Terskelverdien ble valgt ut i fra hva som visuelt ga best representasjon av bein. For hver fraksjon fant vi så den forflytningen ($\Delta x, \Delta y, \Delta z$) av CBCT-beinmatrisen i x-, y- og z-retning som ga best krysskorrelasjon med beinmatrisen fra planleggingen. Krysskorrelasjonen r til to matriser A og B er et mål på styrken til den lineære sammenhengen mellom dem, og er definert ved:

$$r = \frac{\sum (A_{x,y,z} - \bar{A})(B_{x,y,z} - \bar{B})}{\sum (A_{x,y,z} - \bar{A})^2 \sum (B_{x,y,z} - \bar{B})^2} \quad (3.1)$$

Her er summen i telleren kovariansen mellom matrise A og matrise B , mens nevneren er produktet av standardavviket til A og B . Den innebygde IDL-funksjonen *correlate* ble brukt for å beregne korrelasjonene i IDL. Posisjonen til pasienten relativt til den planlagte posisjonen ($-\Delta x, -\Delta y, -\Delta z$), for alle fraksjoner, ble lagret i en matrise..

3.3 Målvolum og risikoorganer

3.3.1 Prostata og målvolum

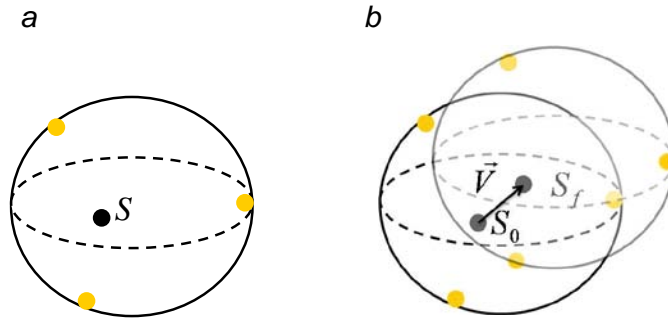
Markørdeteksjon

Pasienten har før behandlingen fått tre $0.8 \times 0.8 \times 3$ mm gullmarkører (Goldlock III, Beampoint AB, Sverige) implantert i prostata av en urolog. Ved avbildning med CT og CBCT vil markørene bli gjengitt med høy intensitet i bildet, da deres attenuasjonskoeffisient er vesentlig høyere enn for det omkringliggende vevet. For å få markørene til ytterligere å skille seg ut har vi konvoluert hvert snitt i billedmatrisen med et Sobel-filter for kantforsterkning (IDL-funksjonen *sobel*). Vi har så segmentert ut alle piksler i hver markør og definert posisjonen til

markørene som tyngdepunkt til de tilhørende pikslene. Ved å benytte denne metoden har vi funnet posisjonen til alle tre markører ved planlegging og for de påfølgende 37 behandlingsfraksjoner.

Posisjon, volum og rotasjon

Posisjonen til prostata er her definert som sentrum (S) av de tre gullmarkørene illustrert i figur 3.3a. Posisjonen til målvolumene (GTV1, GTV2, CTV1, CTV2) er dermed bestemt av posisjonen til prostata gitt ved markørsenteret. Forflytning av prostata er definert som vektoren \vec{V} fra referanseposisjonen S_0 til posisjonen S_f ved en gitt fraksjon, som vist i figur 3.3b. Bevegelsen til prostata innad i kroppen (relativt til bein) ble funnet ved å se på posisjonen etter beinmatching.



Figur 3.3: (a) Posisjonen til prostata er definert som sentrum S av de tre implanterte gullmarkørene. (b) Illustrasjon av markørsenterets forflytning \vec{V} i rommet fra referanseposisjonen S_0 til posisjonen S_f ved en tenkt fraksjon.

Ved å se på lengden av vektorene $\vec{V}_{1,n}$, $\vec{V}_{2,n}$ og $\vec{V}_{3,n}$ (figur 3.4a) som forbinder de tre markørene ved behandlingsfraksjon n , har vi estimert volumet til GTV1 ved:

$$VOL_n = F \left| \vec{V}_{1,n} \right| * \left| \vec{V}_{2,n} \right| * \left| \vec{V}_{3,n} \right| \quad (3.2)$$

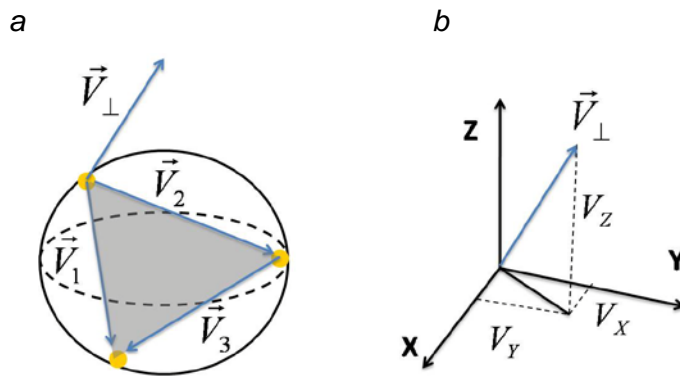
Tumorkrympning vil dermed indikeres hvis vektorlengdene reduseres i løpet av behandlingen. Proporsjonalitetskonstanten F finner en fra markørposisjonene fra CT-planlegningsbildet (fraksjon '0') og det svarende volumet VOL_0 til GTV1:

$$F = \frac{VOL_0}{|\vec{V}_{1,0}| * |\vec{V}_{2,0}| * |\vec{V}_{3,0}|} \quad (3.3)$$

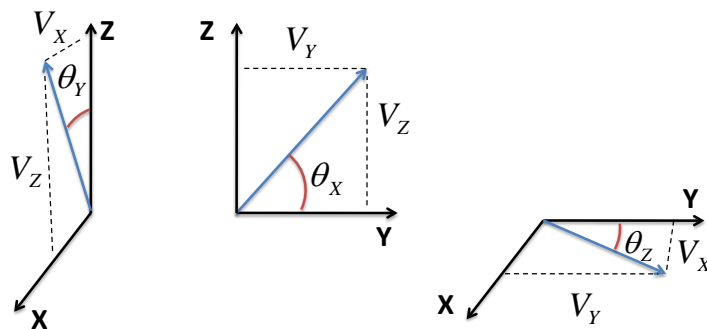
Vektorene \vec{V}_1 og \vec{V}_2 mellom prostatamarkørene vil spanne ut et plan (figur 3.4a) med en normalvektor \vec{V}_\perp gitt ved:

$$\vec{V}_\perp = \vec{V}_1 \times \vec{V}_2 \quad (3.4)$$

Normalvektoren \vec{V}_\perp vil danne en vinkel med alle tre romlige akser, og er illustrert i figur 3.4b.



Figur 3.4: (a) Illustrasjon av normalvektor \vec{V}_\perp utspent av gullmarkørene i prostata. (b) Normalvektoren \vec{V}_\perp i det romlige referansesystemet fra figur 3.2a.



Figur 3.5: Illustrasjoner av vinklene θ_x , θ_y og θ_z normalvektoren \vec{V}_\perp danner med aksene i referansesystemet.

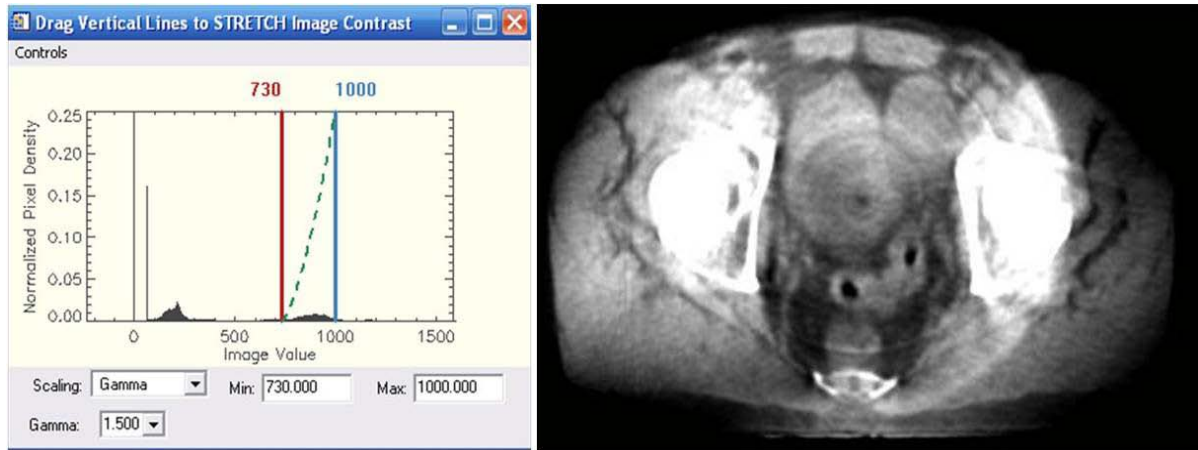
Ved å sammenligne vinklene for hver enkelt fraksjon θ_n med vinklene fra planleggingen θ_0 kan en finne rotasjonen til prostata. Ligning 3.5 gir rotasjonen om x-aksen (rotasjon om y og z-aksen er definert på tilsvarende måte)

$$rot_x(f) = \theta_{0,x} - \theta_{n,x} \quad (3.5)$$

3.3.2 Risikoorganer

Konturering

Det ble laget IDL-rutiner for manuelt å konturere blære og rektum i CBCT-bildene. For å få best mulig kontrast mellom organene og omkringliggende vev ble programmet *xstretch* (Fanning software consulting [19]) brukt for å finne optimal skalering av bildet (figur 3.6). For både blære og rektum falt valget på en eksponentiell skalering med funksjonen *gmascl* (Fanning software consulting [19]). Funksjonen opphøyer alle pikselverdier med en valgt eksponent og reskalerer bildet slik at piksler med verdier mellom et valgt minimum og maksimum fordeles fra 0 til 255. Pixler under minimum eller over maksimum får henholdsvis minimums- og maksimumsverdien. For blære ble verdiene opphøyet med 1.5, og vinduet ble satt mellom 700 og 1000 for alle fraksjoner. I kontureringen av rektum ble eksponenten 2.5 valgt i skaleringen, og vinduet satt mellom 430 og 1020. Etter å ha justert kontrasten ble IDL-funksjonen *defroi* benyttet for å konturere rundt blære og rektum. Rektum strakk seg over veldig mange snitt. For å redusere arbeidet ble det bare konturert i hvert andre snitt. Konturen i de mellomliggende snittene ble interpolert fra konturene i billedsnittet over og under. Det konturerte blære- og rektumvolumet fra hver fraksjon ble lagret i matriser hvor verdien var 1 innenfor det konturerte volumet og 0 utenfor.



Figur 3.6: Skjerm bilde tatt fra programmet **xstretch** (Fanning [19]) hvor en kan justere skaleringen til bildet i vinduet til venstre og simultant ser resultatet til høyre. I dette tilfellet vises et aksialt billedsnitt i bekkenområdet skalert med tanke på å fremheve blæren.

Posisjon og volum

Posisjonen til blære og rektum ble definert som deres tyngdepunkt. Tyngdepunktet (x_{TP}, y_{TP}, z_{TP}) ble igjen bestemt som gjennomsnittlig posisjonsverdi for organet lagret i en matrise. Indeksen (x, y, z) til alle N punkter av organet i matrisen ble funnet med IDL-funksjonen `array_indices`. X-koordinaten til tyngdepunktet, x_{TP} , er definert i ligning 3.6 (y_{TP} og z_{TP} ble definert på tilsvarende måte).

$$x_{TP} = \frac{1}{N} \sum_{i=0}^{N-1} x_i \quad (3.6)$$

Volumet til organene ble bestemt som antall elementer forskjellig fra 0 i organmatrisen multiplisert med pikselstørrelsene i snittplanet og tykkelsen på hvert snitt.

3.4 Beregning av doser

For å beregne en korrekt kumulativ dose til målvolumene (CTV1 og CTV2) og risikoorganene, ønsket vi å følge dosen i hvert voxel fra fraksjon til fraksjon gjennom hele behandlingen.

3.4.1 Målvolum

Prostata ble antatt å være et rigid legeme. For å beregne dosefordelingen ved en gitt fraksjon, flyttes målvolumet etter vektoren mellom markørsenteret ved behandling og planlegging (som illustrert i figur 3.3b). Dosefordelingen beregnes så ved å multiplisere den translaterede målvolummatriksen med dosematrisen eksportert fra MasterPlan. De totale dosefordelingene for serie 1, serie 2 og hele behandlingen er gitt som summen av de respektive fraksjonsdosene.

3.4.2 Risikoorganer

Blære og rektum vil, i tillegg til å bevege seg, endres i form og størrelse mellom hver fraksjon. Det har blitt utviklet metoder for å kunne følge dosen til hvert voxel i et referansevolum gjennom behandlingen. Volumene eksportert fra MasterPlan (konturert i CT-grunnlaget ved planlegging) definerte referansevolumene. Dosen har blitt fulgt ved at referansevolumet for hver fraksjon har blitt transformert til det aktuelle fraksjonsvolumet ved en polynomisk warping (beskrevet i neste avsnitt). Fraksjonsdosen $D_{0,n}$ til alle volumelementer (x,y,z) i referansevolumet kan da finnes som dosen til det transformerte volumelementet (x',y',z') i den aktuelle dosematrisen D_n :

$$D_{0,n}(x, y, z) = D_n(x', y', z') \quad (3.7)$$

Totaldosen for hele behandlingen finnes ved å legge sammen dosefordelingene for hver fraksjon.

Polynomisk warping

Polynomisk warping er en ikke-rigid transformasjon hvor polynomer av en valgt grad gjør transformasjonen mellom koordinatsettene. For blære har det blitt brukt warping i tre dimensjoner (3D), mens for rektum har det blitt gjort en todimensjonal (2D) transformasjon mellom korresponderende snitt.

I tre dimensjoner benyttes tre polynomer a , b , c for transformasjon av alle volumelementer (x, y, z) :

$$x' = a(x, y, z) \quad , \quad y' = b(x, y, z) \quad , \quad z' = c(x, y, z) \quad (3.8)$$

Polynomet a med koeffisientsett P , som foretar transformasjonen til x' , er gitt i ligning 3.9. Polynomene b og c for transformasjon til henholdsvis y' og z' , defineres på tilsvarende måte, men med egne koeffisientsett Q og R . Koeffisientsettene P , Q , R ble bestemt ved å se på transformasjonen fra et sett av kontrollpunkter i referansevolumet (X_0, Y_0, Z_0) til et sett korresponderende kontrollpunkter (X', Y', Z') i volumet av interesse (dvs. målet for transformasjonen). Transformasjonen til X' er gitt i ligning 3.10 (tilsvarende for Y' og Z'). Minste kvadraters metode (ved funksjonen *Regress* i IDL) ble så benyttet tre ganger for separat å finne koeffisientsettene P , Q og R som ga den beste transformasjonen mellom kontrollpunktene.

$$a(x, y, z) = \sum_{i=0}^N \sum_{j=0}^N \sum_{k=0}^N P_{i,j,k} x^i y^j z^k \quad (3.9)$$

$$X' = \sum_{i=0}^N \sum_{j=0}^N \sum_{k=0}^N P_{i,j,k} X_0^i Y_0^j Z_0^k \quad (3.10)$$

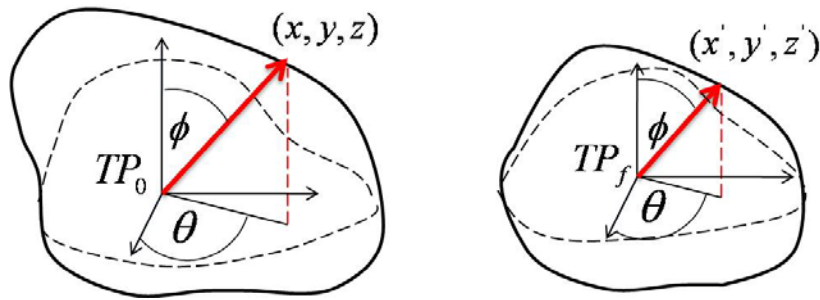
Den polynomiske warpingen i to dimensjoner for rektum ble gjort på tilsvarende måte som i tre dimensjoner for blære. I 2D benyttes to andre funksjoner $a(x, y)$ og $b(x, y)$ med egne koeffisientsett P og Q til transformasjonen mellom korresponderende snitt. Minste kvadraters metode ble igjen benyttet for å finne settene P og Q som ga den beste transformasjonen fra kontrollpunktene $\{X_0, Y_0\}$ til kontrollpunktene $\{X', Y'\}$.

Automatisk registrering av kontrollpunkter i risikoorgan

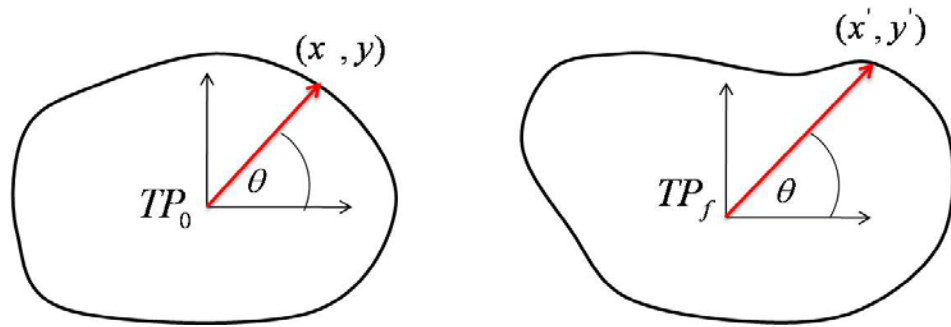
Det har blitt laget rutiner i IDL for automatisk å finne kontrollpunkter i blære og rektum for alle fraksjoner til bruk i den polynomiske warpingen. Kontrollpunkter for blære ble definert som skjæringspunkter mellom linjer strukket fra tyngdepunktet (TP) i volumet og blæreveggen. Kontrollpunktet for et gitt vinkelsett (ϕ, θ) er vist i figur 3.7. Koordinatene til kontrollpunktene i organmatrisen er gitt ved de geometriske relasjonene:

$$\begin{aligned}
 x &= x_{TP} + r \cos(\theta) \sin(\phi) \\
 y &= y_{TP} + r \sin(\theta) \sin(\phi) \\
 z &= z_{TP} + r \cos(\phi)
 \end{aligned}
 \tag{3.11}$$

Her angir verdier med indeks TP tyngdepunktskoordinater og r avstanden fra tyngdepunktet til blæreveggen. Det ble totalt funnet 2000 punkter for blæren. Hele volumet ble dekket ved å la ϕ gå fra 0° til og med 180° i steg på 2° . For hver ϕ har vi latt θ gå fra 0 til 360° fordelt på n_θ punkter. n_θ ble gaussfordelt om $\phi = 90^\circ$ med et standardavvik på 35° . Det ble valgt høyere oppløsning i θ omkring $\phi = 90^\circ$ som kompensasjon for at z-koordinaten endres raskest her (se ligning 3.11). Fordelingen av n_θ ble valgt med tanke på å få kontrollpunktene jevnest mulig fordelt over blæreoverflaten. For rektum har det blitt funnet kontrollpunkter snitt for snitt. Med utgangspunkt i tyngdepunktet til rektum for et gitt snitt velges et kontrollpunkt i veggen for hver vinkel θ som vist i figur 3.8. Det har for hvert snitt blitt funnet 90 kontrollpunkter jevnt fordelt over 360° .



Figur 3.7: Illustrasjon av registrering av kontrollpunkter i blæreveggen. Figuren til venstre viser referansevolumet og figuren til høyre blæren ved en senere fraksjon. For hvert sett av vinkler (ϕ, θ) finnes korresponderende punkter i referansevolumet og volumet av interesse.



Figur 3.8: Illustrasjon av registrering av kontrollpunkter i et snitt av rektum. Figuren til venstre viser et snitt i referansevolumet og figuren til høyre det samme snittet for en tenkt fraksjon. For hver vinkel θ finnes korresponderende punkter i referansesnittet og snittet i volumet av interesse.

3.5 Simuleringer

I denne oppgaven er det ønskelig å studere hvilken effekt endring av marginer mellom CTV og feltgrense samt forskjellige korreksjonsstrategier har for dosen til risikoorgan og målvolume. For å gjøre dette ble det konstruert strålefelt med seks forskjellige marginer mellom 2.5 mm og 20 mm og simulert behandlinger på et pasientgrunnlag konstruert fra billedgrunnlaget til den aktuelle pasienten.

3.5.1 Feltkonstruksjon

Feltkonfigurasjon

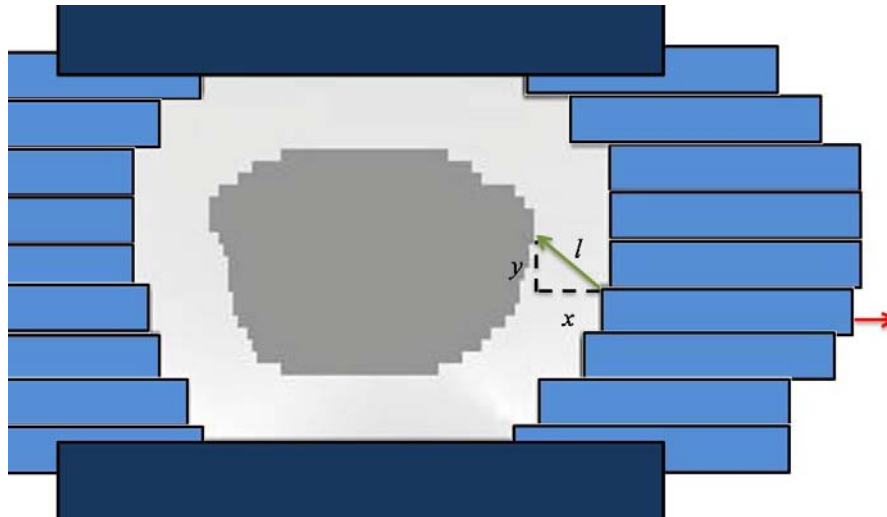
I simuleringene ble det valgt tilsvarende feltkonfigurasjon som i Radiumhospitalets protokoll for kurativ behandling av prostatakraft [20]. Dette innebærer en 4-felts boksteknikk med strålekvalitet 15 MV, hvor forfeltet er vektet med 100 %, hvert sidefelt med 60 % og bakfeltet med 30 %. Den lavere vektingen av bakfeltet skal redusere dosen til rektum. Til forskjell fra protokollen ble det ikke lagt til ekstra segmenter til sidefeltene.

Det ble skrevet rutiner i IDL som formet feltene etter målvolume på samme måte som en MLC (kapittel 2.1.2). Rutinen inneholdt en funksjon som justerte posisjonen til hvert blad i henhold til en ‘ute av felt’-konfigurasjon, hvor den minste avstanden l til målvolume skal være større eller lik den gitte marginen. Feltformingen er illustrert i figur 3.9, og de geometriske relasjonene som bestemmer avstanden mellom målvolume og feltgrenser er gitt ved:

$$l = \sqrt{x^2 + y^2} \quad (3.12)$$

$$x = n_x \cdot \Delta x, \quad y = n_y \cdot \Delta y$$

I ligning 3.12 er Δx pixelstørrelsen i planet og Δy snittykkelsen, mens n angir avstanden i antall pixler i bildeplanet eller antall bildesnitt i y -retning.



Figur 3.9: Illustrasjon av MLC-blader sammen med projeksjonen av målvolumet. Størrelsen l definerer den minste avstanden fra MLC-bladene til målvolumet.

Attenuasjon og konvolusjon av strålefelt

For å kunne beregne dosefordelingen i pasienten gitt av feltoppsettet trengte vi realistiske verdier for attenuasjonskoeffisienten μ , penumbraen ρ og *build-up*-avstanden d_{maks} fra ytterkontur til dosemaks (se delkapittel 2.2.1). Tilgjengelige dybdedosedata i vann fra SB 12 ved Radiumhospitalet med 15MV fotonstråling ble brukt som grunnlag for å finne μ og avstanden d_{maks} . I MS Excel, ved kurvetilpasning av den avtagende delen av dybdedosekurven, fant vi attenuasjonskoeffisienten μ . Vi har antatt at det er TCPE i det avtagende området av dybdedosekurven, slik at energifluensen ψ og kollisjonskermaen K_C er proporsjonal med dosen (se ligning 2.2, 2.3 og 2.5). Den samme dybdedosekurven viste en d_{maks} på 26 mm. For lateral spredning ble det valgt en penumbra på 4 mm.

Med attenuasjonskoeffisienten kunne vi fra ligning 2.4 beregne den relative energifluensen innover i pasienten for hvert felt. Den relative dosefordelingen i pasienten kan så

modelleres ved en konvolusjon av energifluensen til feltet med en konvolusjonskjerne (U) i tre dimensjoner:

$$D = \psi \otimes U \quad (3.13)$$

$$U(x, y, z) = \exp\left(-\frac{(x - x_0)^2}{2\sigma_x^2} - \frac{(y - y_0)^2}{2\sigma_y^2} - \frac{(z - z_0)^2}{2\sigma_z^2}\right) \quad (3.14)$$

Selve konvolusjonen i ligning 3.13 ble gjort med IDL funksjonen *convol*, mens det har blitt skrevet funksjoner som genererer den anisotrope gaussiske spredekjernen U i ligning 3.14. Funksjonene genererer en kjerne som gir en *build-up* med valgt d_{maks} i stråleretningen og penumbra med en valgt størrelse ρ for hver av retningene normalt på feltet. Standardavvikene σ_x , σ_y og σ_z som ga ønsket d_{maks} og ρ (innenfor en gitt feilmargin på henholdsvis 0.5 mm og 0.3 mm), ble funnet ved en iterativ prosedyre basert på halveringsmetoden. Konvolusjonen parallelt med stråleretningen skal modellere forover- og bakoverspredning av primærfotoner og sekundærelektroner. For å få en mest mulig realistisk dybdedose var denne delen av kjernen asymmetrisk, med 10 ganger større standardavvik for foroverspredning enn bakoverspredning. Konvolusjonen normalt på stråleretningen skulle modellere lateral spredning og var symmetrisk om sentralstrålen. Dosefordelingene ble til slutt normert etter gjennomsnittsdosen til målvolumet. Dosefordelingene som ble brukt var basert på dose til vann, og det ble ikke tatt hensyn til heterogeniteter eller strålefeltdivergens innover i pasienten.

Kontureringen av risikoorgan og målvolum vil ikke være helt nøyaktig og tilfører derfor en usikkerhet i posisjon, form og volum. Dette vil igjen medføre usikkerhet i beregnet dose til risikoorgan og målvolum. Denne usikkerheten kan sees på som en utsmurning av dosefeltet, og har blitt implementert ved å konvoluere dosematrisen. Det har blitt brukt en 3D gaussisk konvolusjonskjerne tilsvarende den i ligning 3.14, men med et isotropt standardavvik på 3 mm i alle retninger.

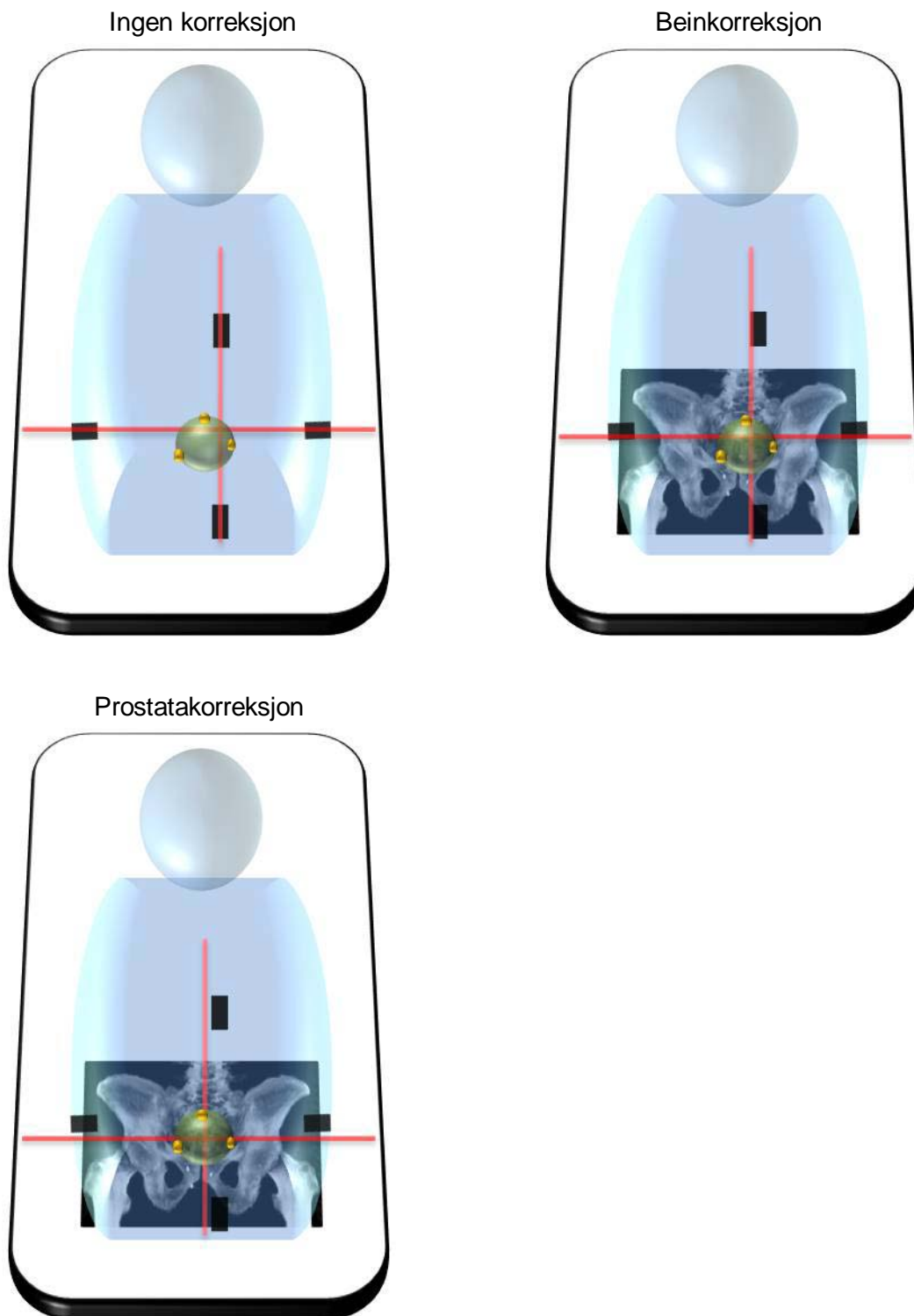
3.5.2 Behandlingssimulering

For å simulere en pasientpopulasjon med inter- og intrapasientvariasjon i prostataposisjon og risikoorganform ble det trukket (med tilbakelegging) fra settet med volumkonfigurasjoner tilgjengelig fra den aktuelle pasienten. Utvalgsrommet bestod dermed av data fra CT-bildene tatt under planleggingen og CBCT-bildene tatt foran hver av de 37 behandlingsfraksjonene. Posisjonen til prostata var funnet ved markørdeteksjon og formen til risikoorganene var konturert. Dette ga 38 ulike sett med anatomiske konfigurasjoner, der hvert sett ble antatt like sannsynlig.

Det ble simulert behandlinger med tre forskjellige tenkte strategier for hvordan korrigere pasientposisjoneringen foran hver fraksjon: (1) ingen korreksjon, (2) beinkorreksjon og (3) prostatakorreksjon. De ulike korreksjonsstrategiene er definert i tabell 3.1 nedenfor.

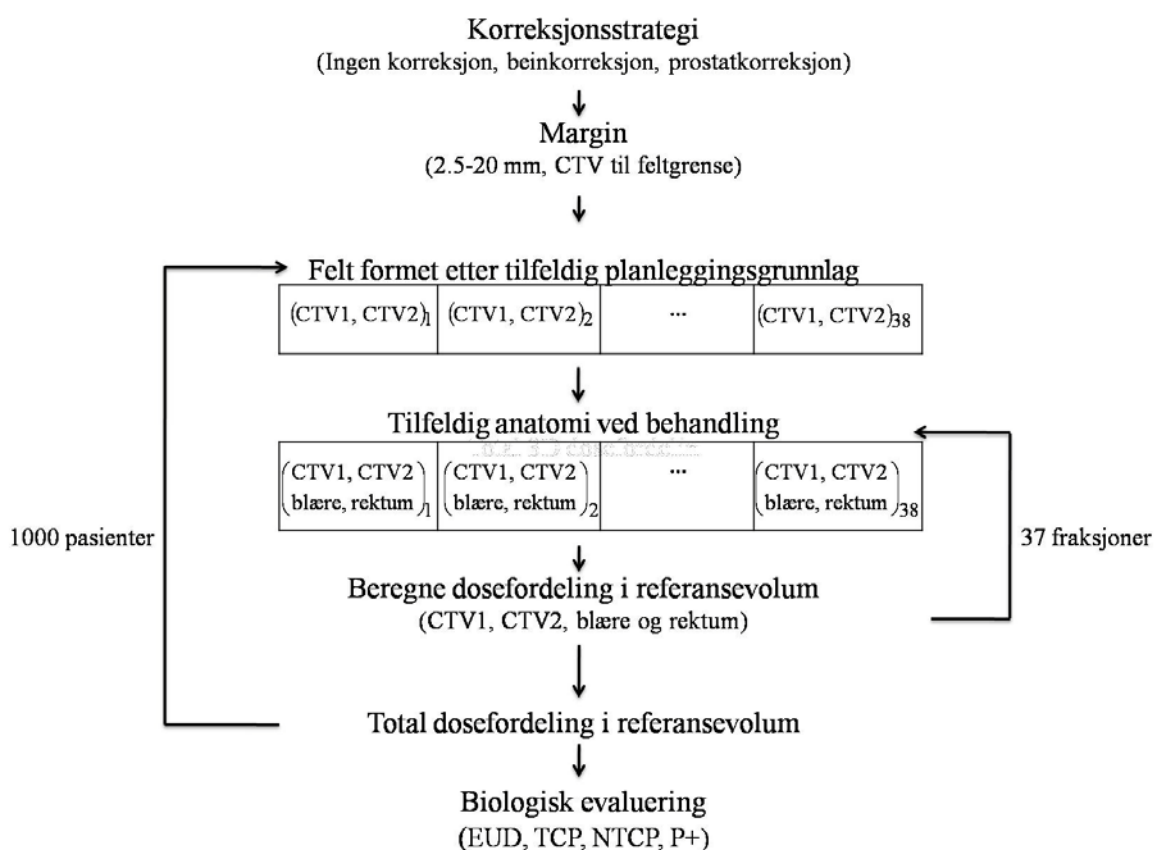
Tabell 3.1: Ulike strategier for korreksjon av pasienten foran hver behandlingsfraksjon.

Ingen korreksjon	Ingen ytterligere korreksjon utover at pasienten er lagt opp på behandlingsbordet etter tusjmerker på huden og lasere.
Beinkorreksjon	Posisjonen til pasienten på behandlingsbordet er korrigert på bakgrunn av beinmatching.
Prostatakorreksjon	Pasientposisjonen har blitt korrigert etter posisjonen til prostata bestemt av markørdeteksjonen.



Figur 3.10: Bilder som illustrerer de tre forskjellige korreksjonsstrategiene. De sorte punktene viser tusjmerke på hud og de røde linjene viser laserne. Sistnevnte er projisert inn i pasienten hvor krysningspunktet indikerer isosenter. Prostata er vist i grønt, med gullmarkører tegnet i gult.

Det ble utviklet et program som, for en gitt margin og korreksjonstrategi, simulerer behandlingen av 1000 pasienter. For hver pasient ble det trukket ut et tilfeldig planleggingsgrunnlag fra utvalgsrommet, hvor posisjonen til CTV2 og CTV1 bestemte strålefeltet benyttet i henholdsvis serie 1 og serie 2 av behandlingen. Det var på forhånd (for alle aktuelle marginer) blitt generert strålefelt formet etter de tilgjengelige CTV1 og CTV2 med de utviklede rutinene. For alle pasienter ble det simulert 37 behandlingsfraksjoner, delt inn i serie 1 (felt formet etter CTV2) og serie 2 (felt formet etter CTV1). For hver fraksjon ble det trukket et tilfeldig sett med målvolum og risikoorgan. Posisjonen til volumene var avhengig av korreksjonstrategi. Ved for eksempel ingen korreksjon (1) vil variasjon i pasientposisjon på behandlingsbenken også være inkludert. Dosefordelingen i målvolum og risikoorgan ble beregnet med de utviklede warpemetodene. Den totale dosefordelingen i målvolumet og i referansevolumene for blære og rektum ble funnet som summen av fraksjonsdosefordelingene. Figur 3.11 gir en skjematisk oversikt over behandlings-simuleringene.



Figur 3.11: Skjematisk oversikt over forløpet i behandlingssimuleringene.

3.5.3 Behandlingsevaluering

EUD

Fra den totale dosefordelingen kan EUD til målvolum og risikoorgan beregnes fra ligning 2.9. Det ble brukt a -verdier på -24.0, 2.3 og 10.0 for henholdsvis målvolum, blære og rektum. Målvolumet har altså fått en høy negativ a -verdi for å vekte lave doser mest. Blære antas å ha parallel struktur med en lav a , og rektum antas være seriell med en høy a -verdi. a -verdien til målvolumet er beregnet fra biologiske og dosimetriske parametere i et tidligere publisert arbeid [21]. a -verdien til blære er tidligere funnet ved tilpasning til forskjellige toleransedoser for bestråling av forskjellig volumandel [22], mens a -verdi til rektum er lik den brukt i et tidligere arbeid [23].

TCP

TCP gir sannsynligheten for tumorkontroll og er presentert i kapittel 2.3.2. For å finne TCP for en pasient trenger en, foruten dosefordelingen i tumor, verdier for strålesensitiviteten α , forholdet α/β og det klonogene celletallet N_C . Det er tidligere publisert flere arbeid med forskjellige verdier for prostatatumor [24-26]. Det ble valgt verdier for α , α/β og N_C fra disse arbeidene og på bakgrunn av noen innledende undersøkelser.

For å kunne inkludere en interpasientvariasjon i strålefølsomhet, behøves et estimat på standardavviket (σ_α) til strålesensitiviteten i tumor for en pasientpopulasjon. For å finne dette standardavviket ble det konstruert tumorer med Monte Carlo (MC)-simulerte dosefordelinger (standardavvik på 5 %) for gjennomsnittsdoser fra 40 Gy til 120 Gy. Det ble dermed implisitt antatt en usikkerhet og variasjon i tumordosefordelingen på 5 %, som skal gjenspeile usikkerheter i historiske data for prostatapasienter. Det ble så MC-simulert flere populasjoner på 1000 pasienter hver, hvor hver populasjon fikk et gitt standardavvik σ_α i strålefølsomhet. Gjennomsnittlig TCP ved de nevnte dosefordelingene ble funnet for hver pasientpopulasjon. Disse TCP-verdiene (som funksjon av dose) ble sammenlignet med historiske overlevelsedata fra litteraturen [24]. Den σ_α som ga best tilpasning til de historiske dataene ble brukt videre. For øvrig må det nevnes at uten en simulering av usikkerhet i dose (på 5 %) ville σ_α blitt overestimert tilsvarende.

Med standardavviket σ_α kunne TCP-verdier til pasientpopulasjonen for de simulerte behandlingene finnes. For hver pasient ble det trukket en strålefølsomhet fra en normalfordeling

om α med standardavviket σ_α . Ved å så gå gjennom dosen til alle punkter i målvolumet ble TCP for hver pasient j funnet ved:

$$TCP_j = \exp \left[- \sum_i N_{c,i} \exp \left\{ - \alpha_j D_i \left(1 + \frac{1}{(\alpha/\beta)} d_i \right) \right\} \right] \quad (3.15)$$

Det er her summert over alle voxler i målvolumet, hver med totaldosen D_i og fraksjonsdosen $d_i = D_i/37$.

NTCP

NTCP gir sannsynligheten for normalvevskomplikasjon og kan brukes i evalueringen av effekten behandlingen har på risikoorganene (se delkapittel 2.3.3). NTCP-verdien til blære og rektum ble beregnet fra deres EUD ved ligning 2.16. Det har blitt brukt en toleransedose EUD_{50} på 76 Gy og 80 Gy for henholdsvis blære og rektum, mens parameteren b er satt til 11 for blære og 7 for rektum [27]. Disse verdiene er blitt beregnet ved tilpasning av rapporterte historiske data [28]. Endepunktene lagt til grunn for toleransedosene er betydelig volumreduksjon for blære, og proktitt, fistler eller stenose i en så alvorlig grad at inngrep er påkrevd for rektum [28].

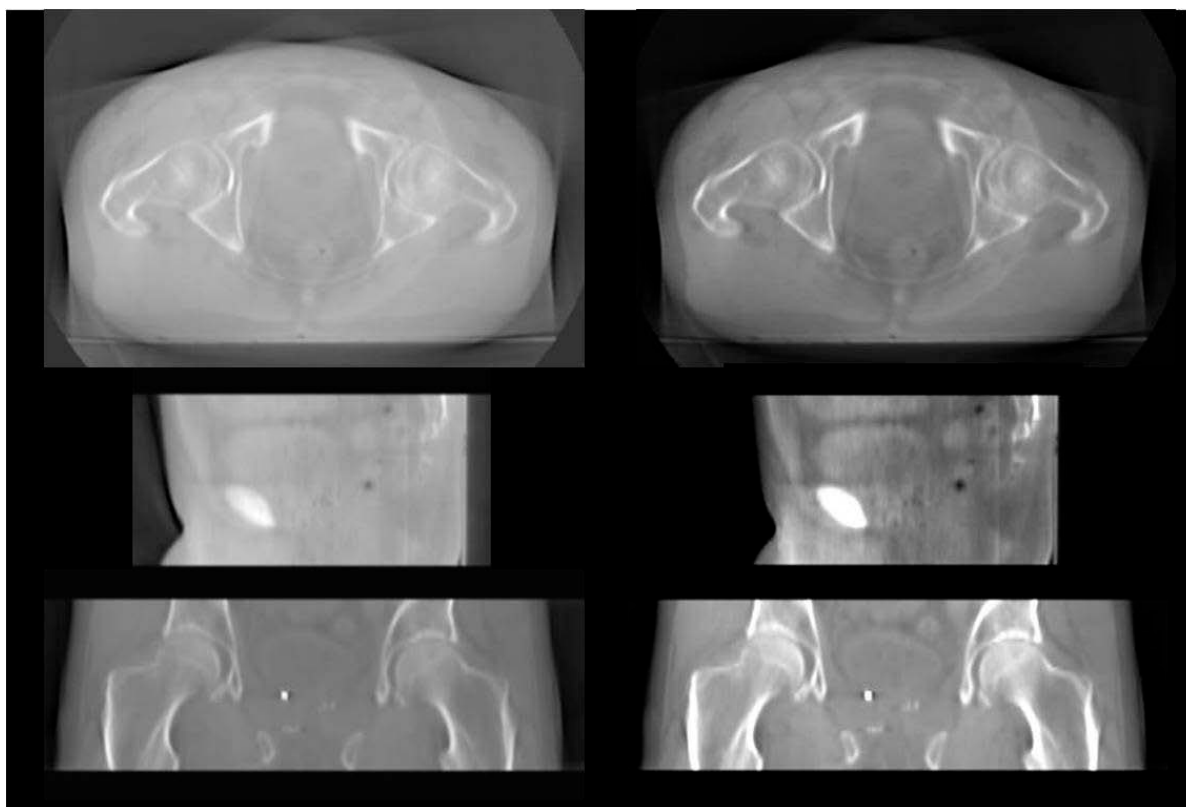
4. Resultater

4.1 CT- og CBCT-bilder

CT-bildene tatt ved planleggingen og CBCT-bildene tatt før hver behandling ble importert til IDL som beskrevet i kapittel 3.1.1 og 3.1.2. Figur 4.1 viser et koronalt, sagittalt og aksialt billedsnitt tatt med CT av pasienten før behandlingen. Figur 4.2 viser tilsvarende billedsnitt tatt med CBCT av samme pasient. Kolonnen til høyre viser snittene etter en reskalering (se kapittel 3.3.2). En ser at skaleringen gir noe bedre kontrast mellom forskjellig bløtvev, og mellom bløtvev og bein. Det fremkommer likevel at spesielt kontrasten mellom forskjellig typer bløtvev i CBCT-opptakene er betydelig dårligere enn i CT-opptaket.



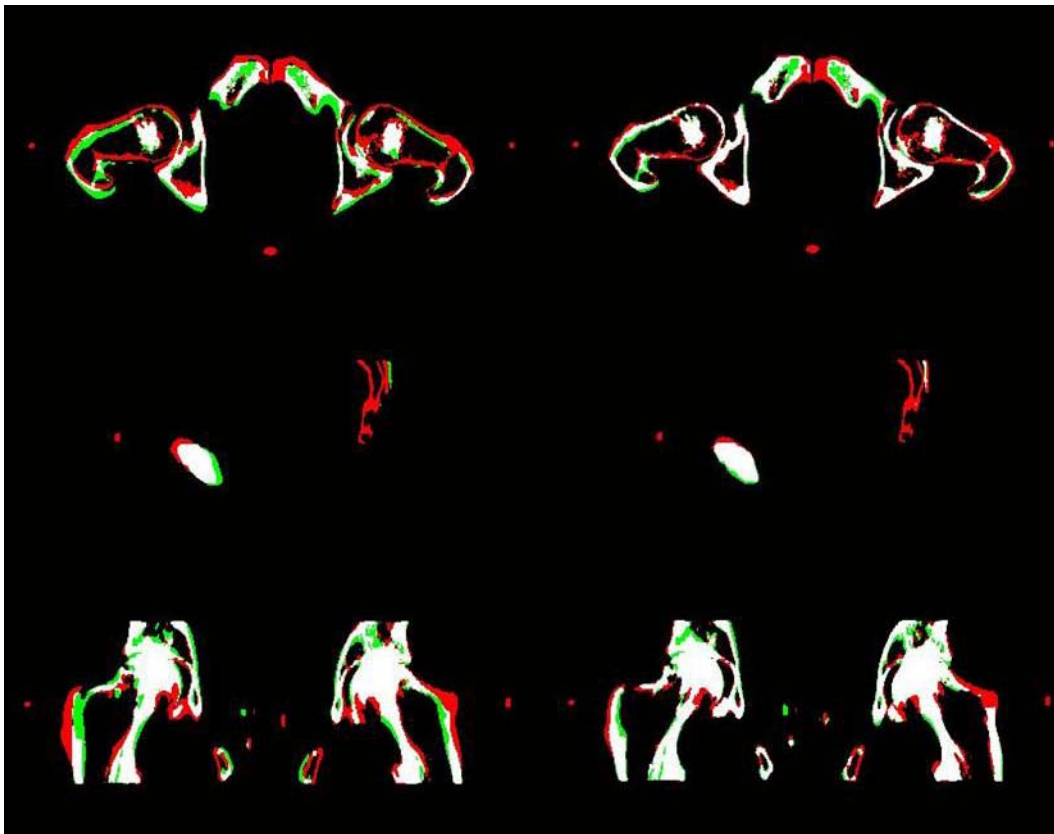
Figur 4.1: Ovenfra og ned vises et aksialt, sagittalt og koronalt CT-billedsnitt av pasienten.



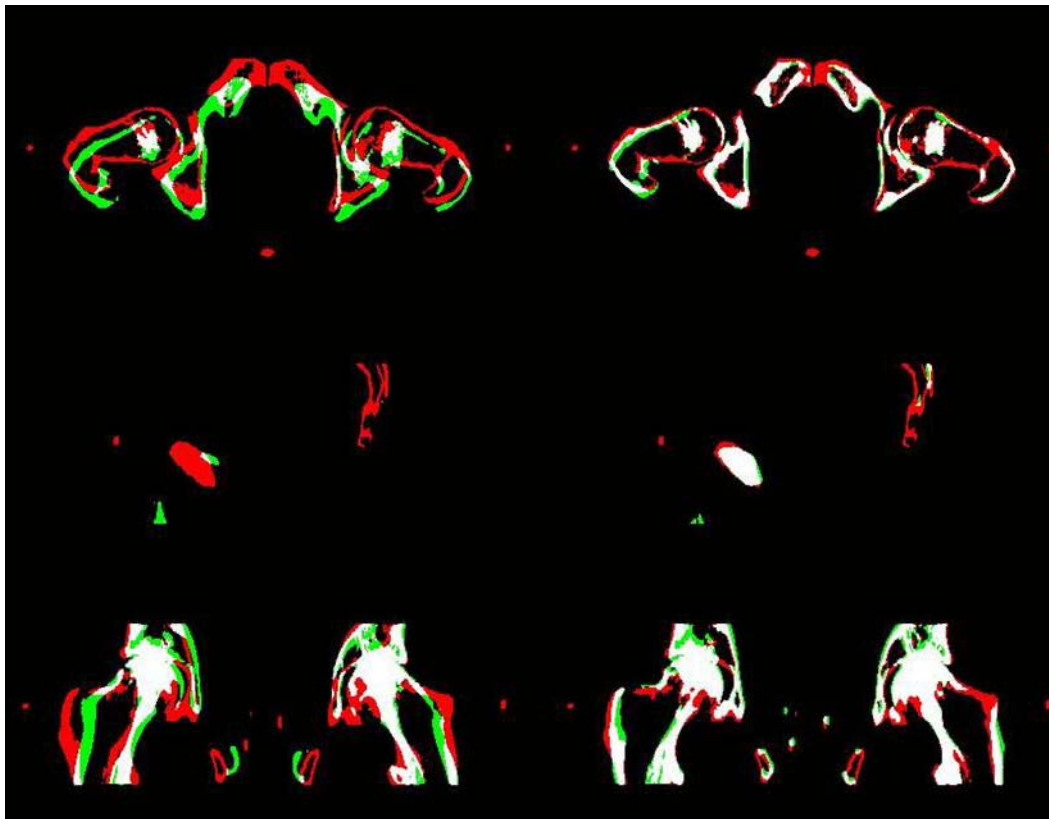
Figur 4.2: Tilsvarende aksiale, sagittale og koronale billedsnitt som figur 4.1, men nå tatt med CBCT. Til venstre vises bildene uten skalering og til høyre ser en de samme bildene etter en gammaskalering.

4.2 Pasientposisjonering - Beinmatching

CBCT-bildene tatt før hver fraksjon ble brukt til beinmatching som beskrevet i kapittel 3.2. Figur 4.3 under viser et eksempel på samsvaret mellom beinposisjonen til pasienten ved planlegging og posisjonen på behandlingsbordet rett før fraksjon 1. Venstre og høyre kolonne viser samsvaret henholdsvis før og etter korrigering i henhold til beinmatching. I figur 4.4 vises det samme for fraksjon 36. Bildene viser bein segmentert ut fra planleggingsbildet (i rødt) og fra opptaket tatt rett foran behandling (i grønt), mens de er hvite der det er samsvar mellom de to. Av figurene kan en se at en større andel av bildet framkommer som hvitt etter korreksjon.

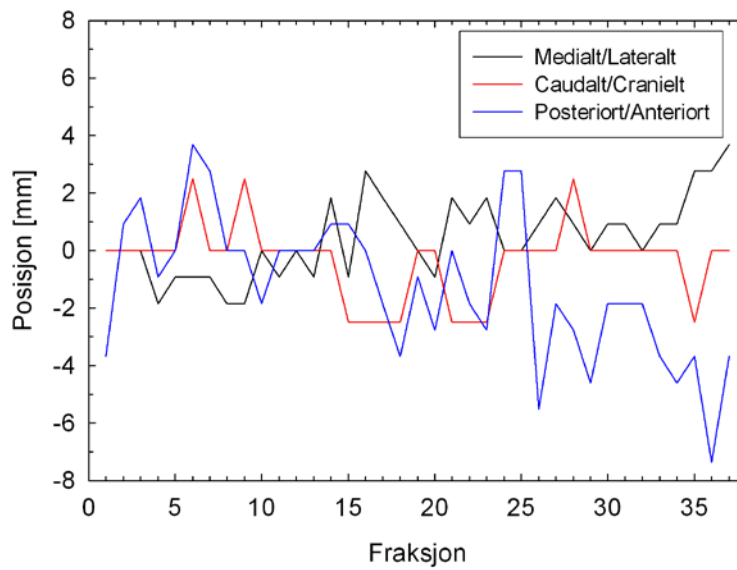


Figur 4.3: Ovenfra og ned til venstre vises et aksialt, sagittalt og koronalt billedsnitt av segmentert bein. Bein fra planleggingsbildene og CBCT-bildene (fraksjon 1) er henholdsvis rødt og grønt. Hvitt fremkommer ved samsvar mellom de to. Til høyre vises samme situasjon etter korrigering for beinmatching.



Figur 4.4 Tilsvarende som figur 4.3 over, men nå for samsvar mellom planlegging og fraksjon 36. Før korreksjon for beinmatch er til venstre, og etter korreksjon til høyre.

Figur 4.5 viser hvordan posisjonen til pasienten på behandlingsbordet relativt til planlagt posisjon varierer fra fraksjon til fraksjon. Verdiene representerer posisjonen til pasienten funnet ved beinmatching, og er innstillingsavviket som fremkommer etter at pasienten er lagt opp på behandlingsbenken. Vi ser at etter å ha brukt tusjmerker og lasere til opplegging, avdekker matching på bein behov for ytterligere korreksjoner på opptil 1 cm. Plottet viser også at de største variasjonene er i posterior/anterior retning. Standardavvikene i henholdsvis M/L-, C/C- og P/A-retning er 1.4 mm, 1.3 mm og 2.6 mm. Gjennomsnittlig innstillingsavvik var på henholdsvis 0.4 mm, -0.3 mm og -1.3 mm, og viser at det systematiske avviket var størst i P/A-retning.



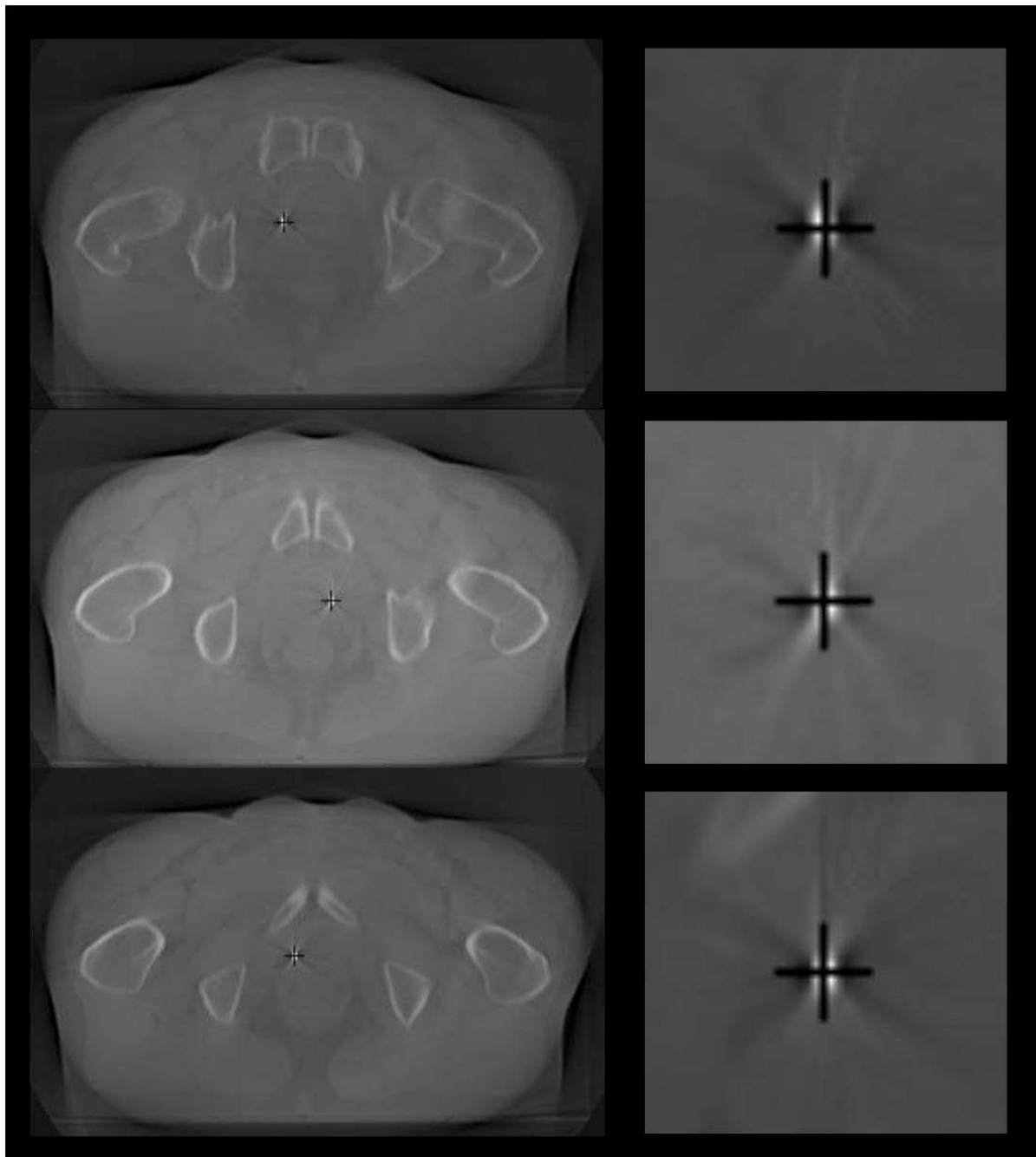
Figur 4.5: Posisjonen (relativt til den planlagte posisjonen) til pasienten på behandlingsbordet funnet ved beinmatching.

4.3 Anatomiske variasjoner

4.3.1 Markørdeteksjon og kontuering

Automatisk deteksjon av markører i prostata

Ved å detektere posisjonen til markørene som beskrevet i kapittel 3.3.1 kan vi finne posisjonen til prostata i pasienten for hver fraksjon. I figur 4.6 vises et eksempel fra markørdeteksjonen. Den detekterte posisjonen til alle tre markører er markert med et kryss. I høyre kolonne vises forstørrede utsnitt av tilsvarende billedsnitt.

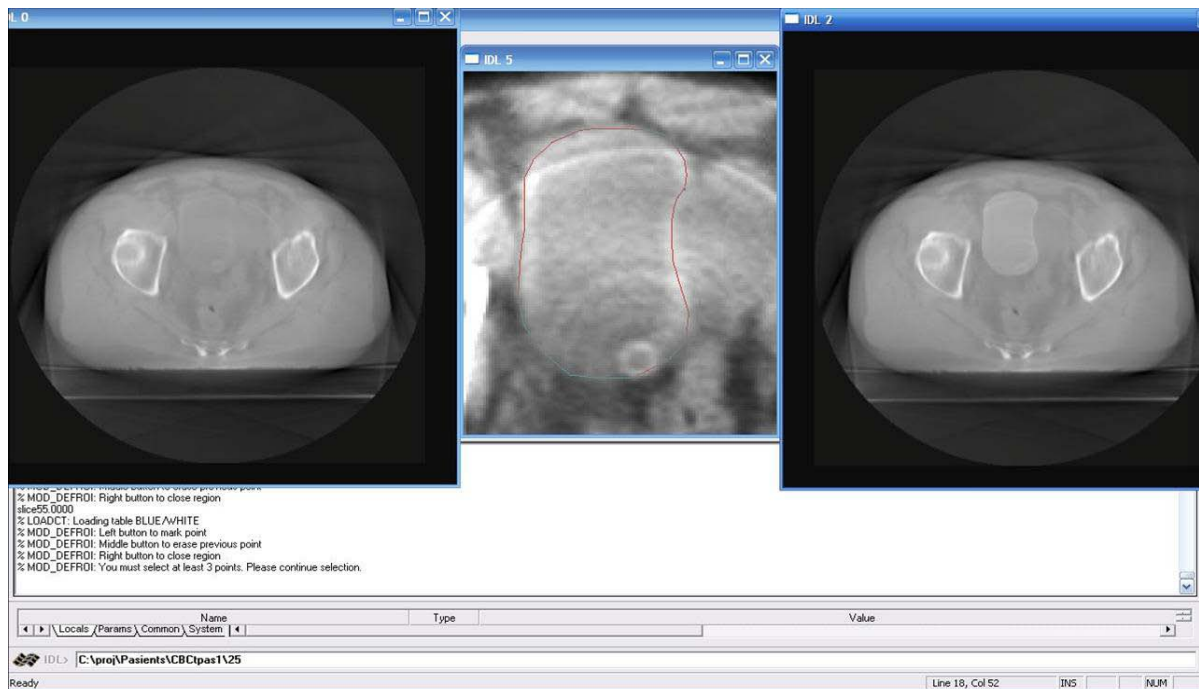


Figur 4.6: Til venstre er tre aksiale CBCT-billedsnitt fra fraksjon 1 hvor gullmarkørene i prostata er detektert og markert med et kryss. Til høyre er området rundt markørene forstørret.

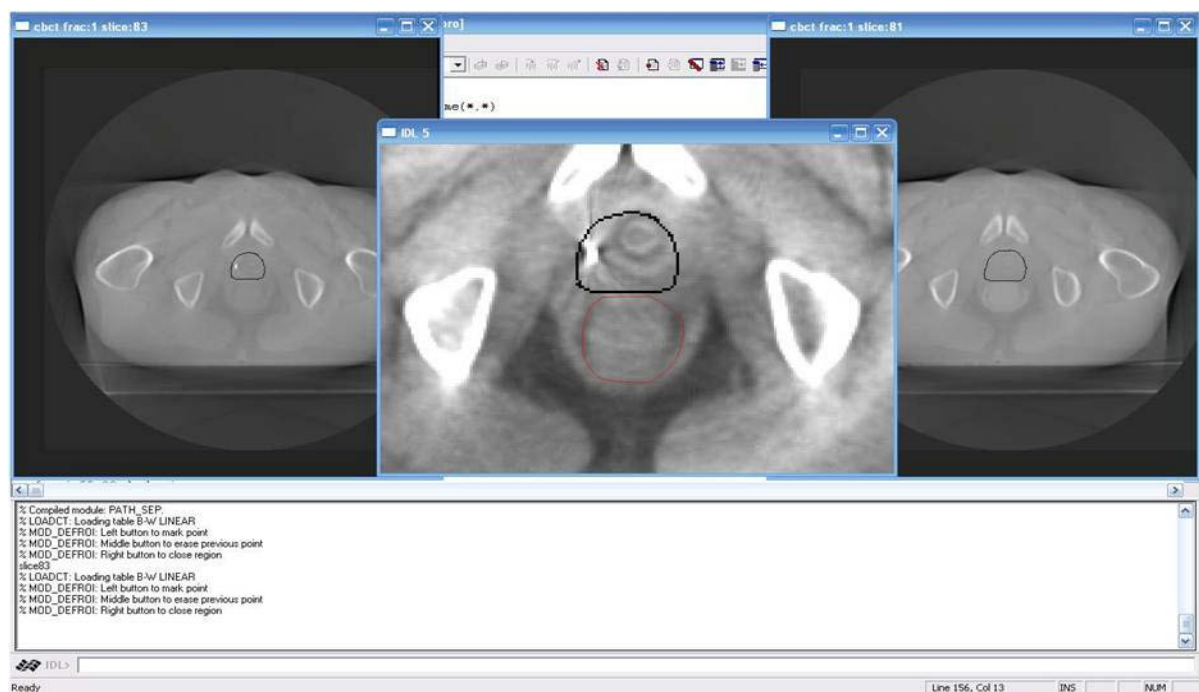
Manuell konturering av risikoorganer

Blære og rektum ble manuelt konturert for alle 37 fraksjoner som beskrevet i kapittel 3.3.2. I figur 4.7 er det vist et skjermbilde fra programmet brukt for konturering av blære. Til venstre ser en det aksiale snittet fra CBCT-bildene til den aktuelle fraksjonen, i midten er det et forstørret og skalert utsnitt som kontureringen foregår i, og til høyre er området innenfor

konturen uthevet. I figur 4.8 vises et tilsvarende skjermbilde fra kontoreringsrutinen laget for rektum.



Figur 4.7: Skjermbilde fra IDL-rutinen laget for konturering av blære.



Figur 4.8: Skjermbilde fra IDL-rutine laget for konturering av rektum. Konturen av GTV2 er tatt med for å støtte kontureringen.

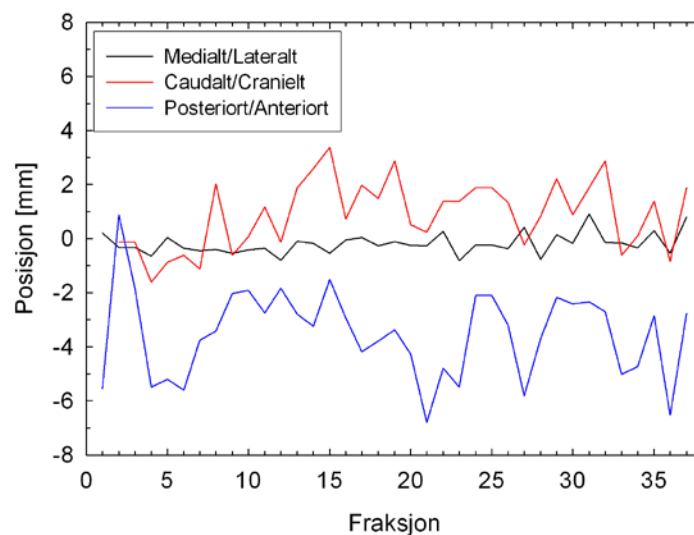
4.3.2 Posisjon, volum og rotasjon

Prostata

Den registrerte posisjonen til markørene, som vist i kapittel 3.3.1, ble brukt til å finne posisjonen og rotasjonen til prostata samt volumet til GTV1 for alle fraksjoner.

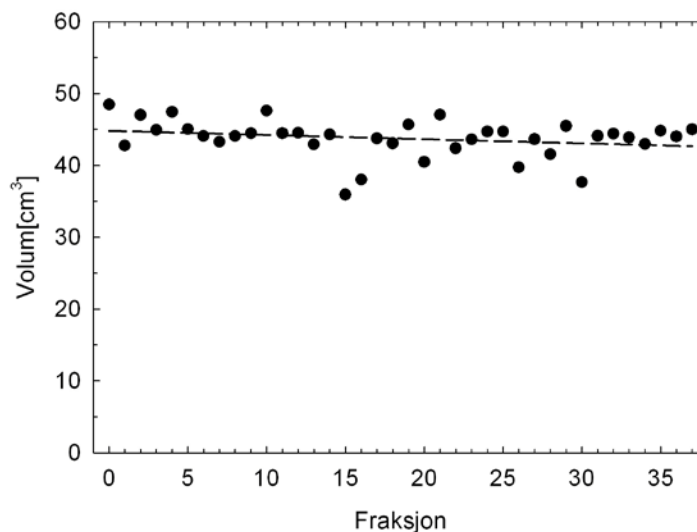
Posisjon og volum

Figur 4.9 viser den indre bevegelsen av prostata fra fraksjon til fraksjon. Verdiene er beregnet relativt til posisjonen ved planlegging. Standardavvikene i prostataposisjon i M/L-, C/C- og P/A-retning var henholdsvis 0.4 mm, 1.3 mm og 1.6 mm. Den gjennomsnittlige indre forflytningen var på henholdsvis -0.2 mm, 0.9 mm og -3.5 mm. Her, som for pasientoppfølging (figur 4.5), er det tilfeldige og systematiske utslaget størst i P/A-retning.



Figur 4.9: Posisjonen til prostata relativt til posisjonen ved planlegging for hver fraksjon.

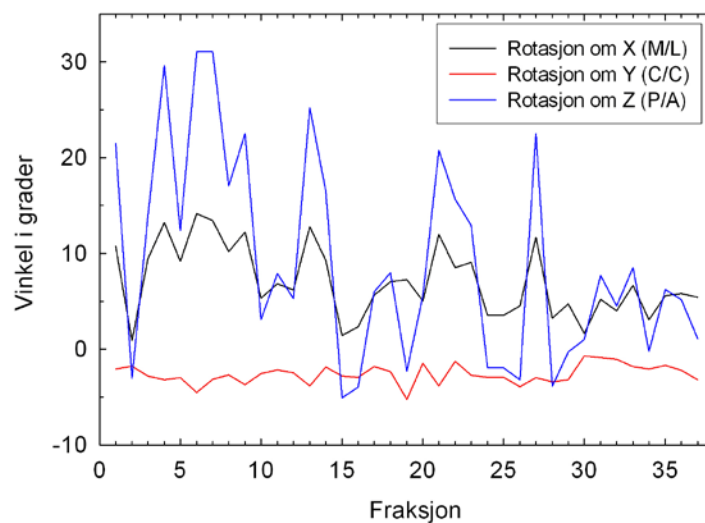
Figur 4.10 viser størrelsen på målvolumet GTV1 for hver fraksjon beregnet ut i fra avstanden mellom markørene som forklart i kapittel 3.3.1 (fraksjon 0 er ved planlegging). Lineær regresjon viste en ubetydelig krympning av tumor i løpet av behandlingen ($-0.06 \pm 0.04 \text{ cm}^3$ per fraksjon). Vi har derfor videre behandlet målvolumet som et rigid legeme. For denne pasienten var volumet til GTV1 48 cm^3 ved CT undersøkelsen før behandling, mens gjennomsnittsvolumet for alle fraksjonene var 44 cm^3 med et standardavvik på 3 cm^3 .



Figur 4.10: Volumet til GTV1 for hver behandlingsfraksjon, med tilhørende regresjonslinje.

Rotasjon

Ved å bruke markørposisjonen som beskrevet i kapittel 3.3.1 har vi funnet rotasjonen til prostata om alle tre retninger. Ved å sammenligne vinklene for hver fraksjon med vinklene funnet fra planleggingsbildene har rotasjonen til prostata blitt beregnet. Plottet i figur 4.11 viser at det er store rotasjoner om x-aksen og spesielt z-aksen. Standardavviket for rotasjon om x, y og z er henholdsvis 4, 1 og 11 grader.

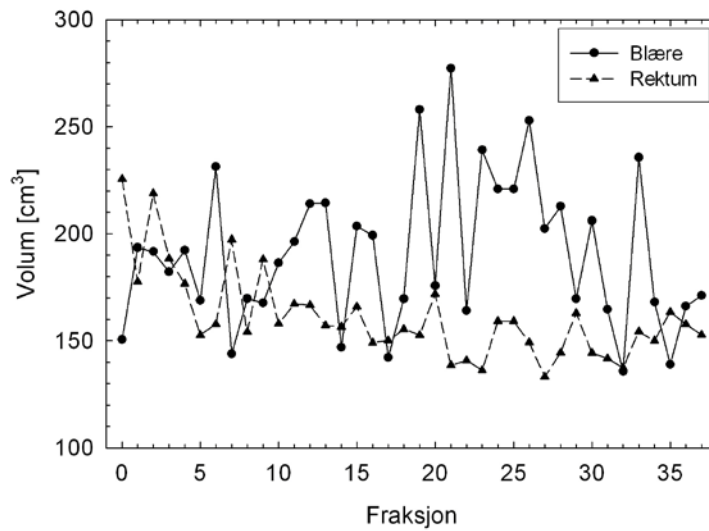


Figur 4.11: Rotasjonen til prostata relativt til posisjon ved planlegging for hver fraksjon.

Risikoorgan

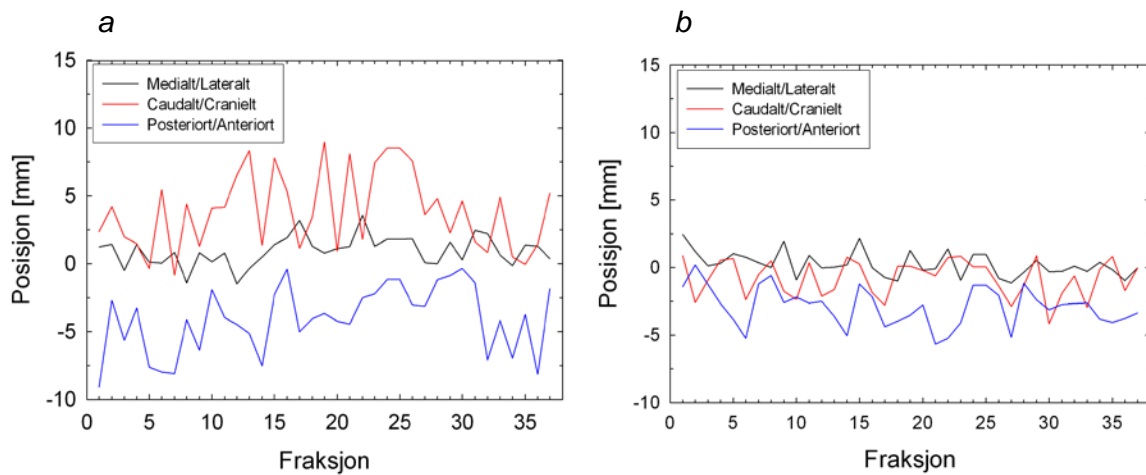
Posisjon og volum

På bakgrunn av data fra kontureringen ble volumet til blære og rektum funnet for hver fraksjon og er plottet i figur 4.12. Av risikoorganene er det blære som har størst variasjon i volum mellom fraksjonene. Blærevolumet varierer mellom 134 cm^3 og 277 cm^3 med et standardavvik på 35 cm^3 . Ved planleggingen var blærevolumet 151 cm^3 . For rektum var volumet størst ved planleggingen med 226 cm^3 , mens det minste volumet beregnet underveis i behandlingen var 133 cm^3 . Rektumvolumet hadde et standardavvik på 21 cm^3 i løpet av behandlingen.



Figur 4.12: Volumet til blære og rektum for hver fraksjon (fraksjon 0 er ved planlegging).

Figurene 4.13a og 4.13b viser bevegelsen innenfor beinrammen til henholdsvis blære og rektum. Posisjonen ble definert ved tyngdepunktet til organene (beskrevet i kapittel 3.3.2), og er plottet relativt til posisjonen ved planlegging. En ser at blærens tyngdepunkt flytter seg noe mer mellom fraksjonene enn rektums.



Figur 4.13: Posisjonen til blærens (a) og rektums (b) tyngdepunkt relativt til deres tyngdepunkt ved planleggingen.

Prostataposisjon og volum til risikoorgan

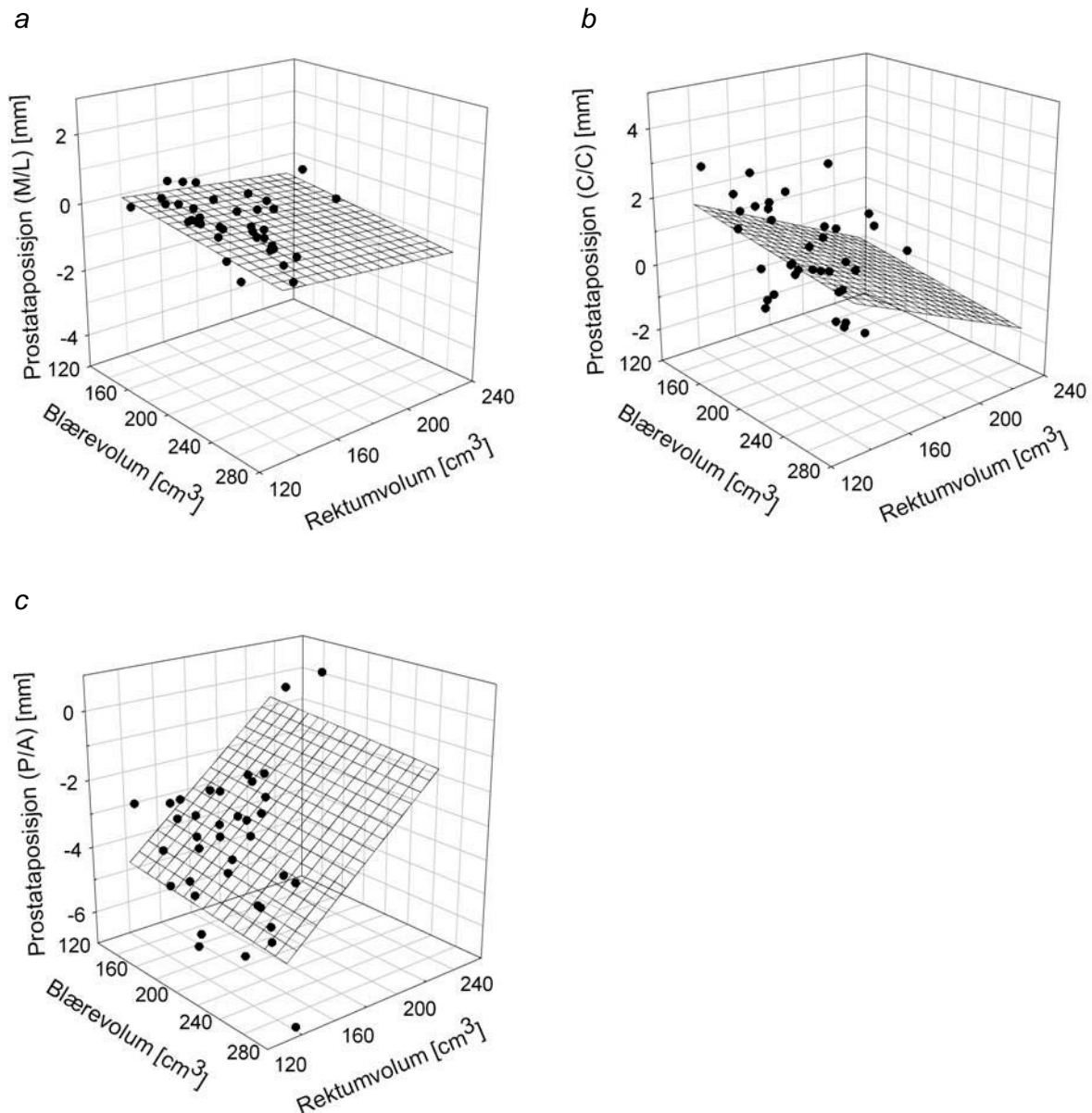
Da prostata ligger i kontakt med blære og rektum, har vi sett på sammenhengen mellom organvolumene og prostataposisjon. I figur 4.14a-c er posisjonen til prostata i henholdsvis M/L-, C/C- og P/A-retning plottet mot volumet til blære og rektum ved samme fraksjon. Det ble antatt en lineær sammenheng mellom prostataposisjon (P) i hver av de tre retningene og volumene til blære og rektum (henholdsvis V_b og V_r) på formen:

$$P = p_0 + a \cdot V_b + b \cdot V_r \quad (4.1)$$

For hver retning ble det i *Sigmaplot* (v. 8.0, SPSS inc) gjort 3D lineærregresjon for å finne koeffisientene p_0 , a og b . Resultatene er vist sammen med datapunktene i figur 4.14. Helningen på planene i figur 4.14b og 4.14c indikerer en sammenheng mellom posisjonen til prostata i C/C- og P/A-retning og rektumvolum. Koeffisientene i ligning 4.1 og deres standardavvik funnet ved regresjonen er gjengitt i tabell 4.1.

Tabell 4.1: Parameterne i ligning 4.1 (med standardavvik) funnet ved regresjon.

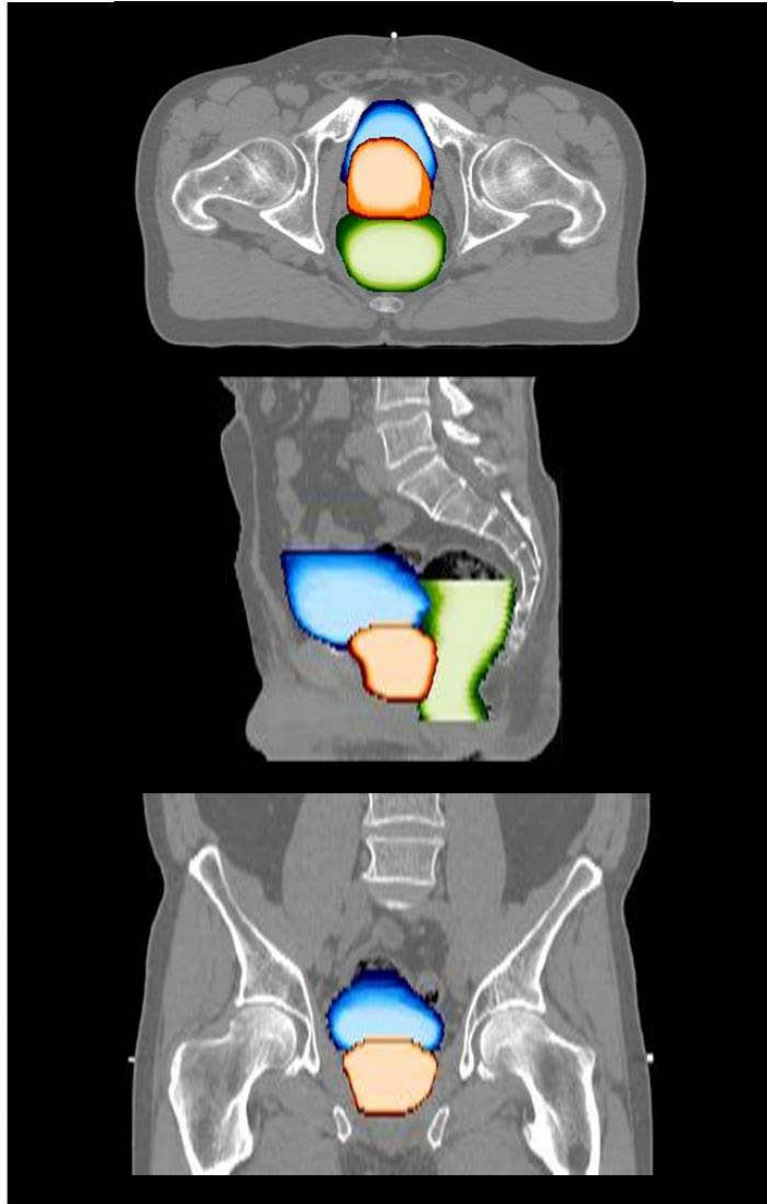
Parameter	M/L posisjon	C/C posisjon	P/A posisjon
p_0 [mm]	1.5	6.0	-9.6
σ_{p0} [mm]	0.6	2.2	2.7
a [mm ⁻²]	-4.2×10^{-3}	-4.9×10^{-3}	3.7×10^{-3}
σ_a [mm ⁻²]	1.8×10^{-3}	5.8×10^{-3}	7.2×10^{-3}
b [mm ⁻²]	-0.5×10^{-2}	-2.6×10^{-2}	4.3×10^{-2}
σ_b [mm ⁻²]	0.3×10^{-2}	1.0×10^{-2}	1.2×10^{-2}



Figur 4.14: Prostataposisjon i M/L- (a), C/C- (b) og P/A-retning (c) plottet mot blærevolum og rektumvolum. Planene er resultatet av regresjonen mellom prostataposisjon og blærevolum og rektumvolum.

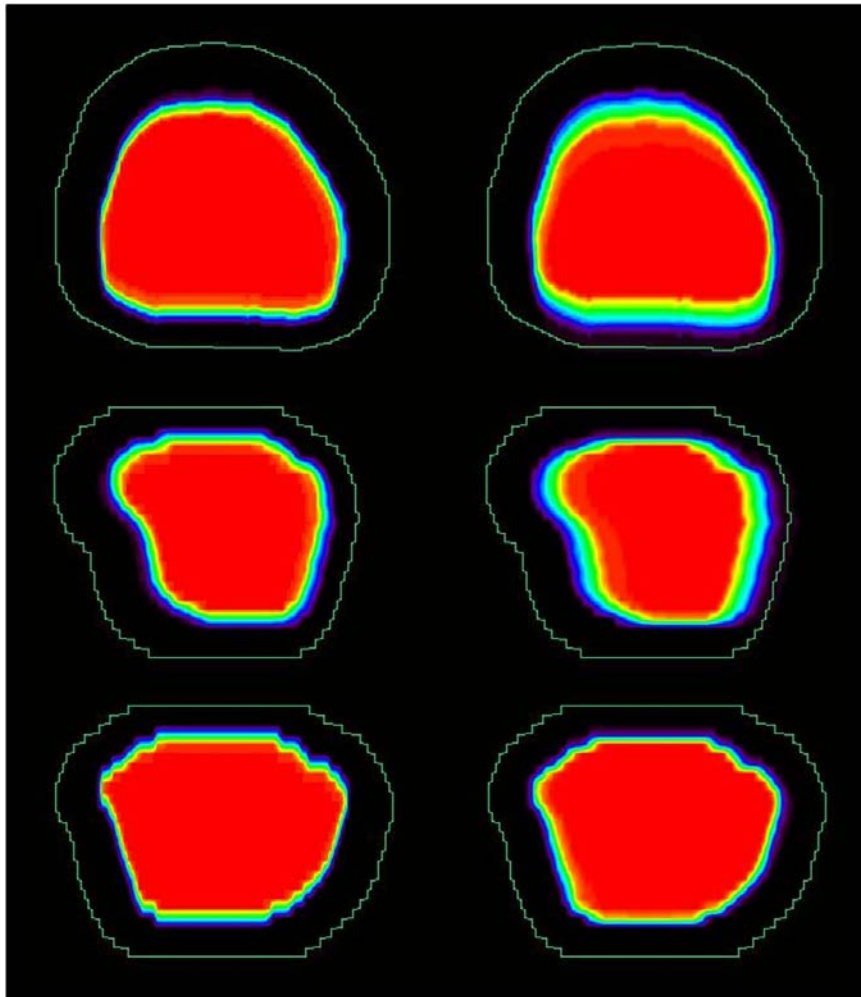
Sannsynlighetsplott

De registrerte anatomiske endringene innad i pasienten over behandlingsforløpet er illustrert i figur 4.15 nedenfor. I figuren er sannsynlighetsplott av CTV1 (rødt), blære (blått) og rektum (grønt) lagt over billedsnitt av pasienten. Lysere farge betyr at volumet har vært der mange ganger, mens mørkere farge vil si at volumet har vært der færre ganger i løpet av behandlingen.



Figur 4.15: Sannsynlighetsplott av CTV1 (rødt), blære (blått) og rektum (grønt) i et aksialt, sagittalt og koronalt CT-billedsnitt.

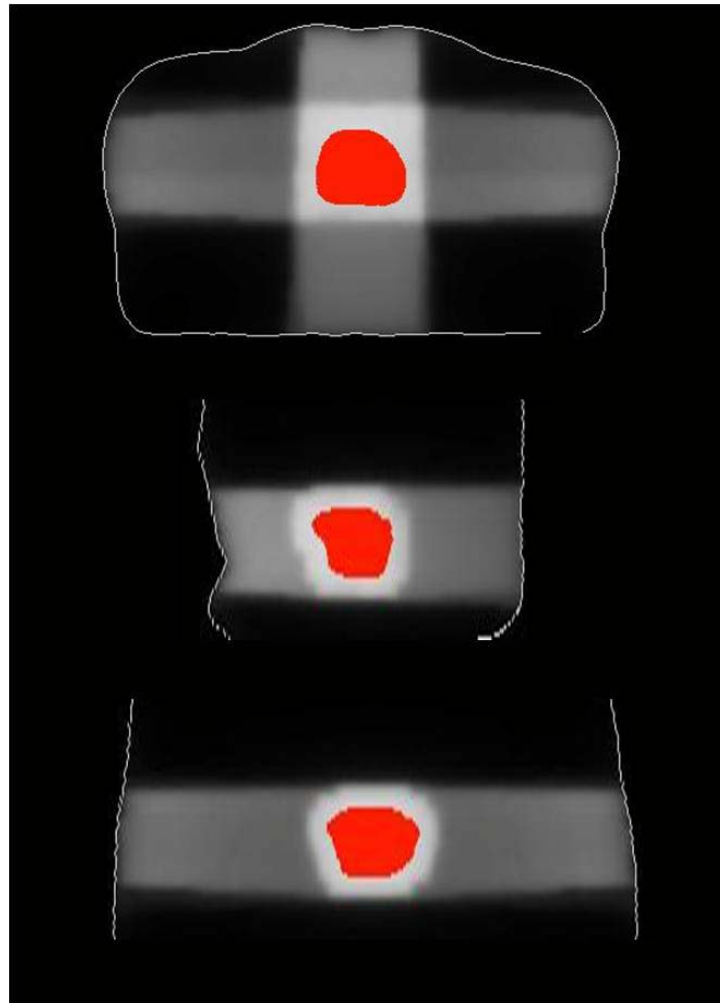
I figur 4.16 vises et sannsynlighetsplott av målvolumet CTV1, hvor de røde områdene er der volumet har vært ved alle avbildninger. Omriset av PTV1 er tegnet inn og en ser at målvolumet holder seg innenfor PTV gjennom hele behandlingen.



Figur 4.16: Ovenfra og ned vises et aksialt, sagittalt og koronalt sannsynlighetsplott av CTV1 innenfor omrisset av PTV1. Til venstre har posisjonen blitt korrigert for beinmatching, til høyre ikke.

4.4 Doser

Endringene i posisjon, form og størrelse for målvolument og risikoorganer i løpet av behandlingen vil ha konsekvenser for dosen volumene får, da de beveger seg innenfor et inhomogent dosefelt. Figur 4.17 viser tre billedsnitt av målvolument CTV1 i strålefeltet brukt under behandlingen i serie 2.



Figur 4.17: Aksialt, sagittalt og koronalt billedsnitt av CTV1 i strålefeltet brukt i serie 2 av behandlingen.

I presentasjonen av dosene nedenfor er resultatene for serie 1, serie 2 og totaldosen fremstilt hver for seg. Videre har vi sammenlignet den planlagte dosefordelingen basert på pasientens posisjon og anatomi ved det innledende CT-opptaket og doser beregnet ut fra tre mulige korreksjoner foran hver behandling, som tidligere definert i tabell 3.1.

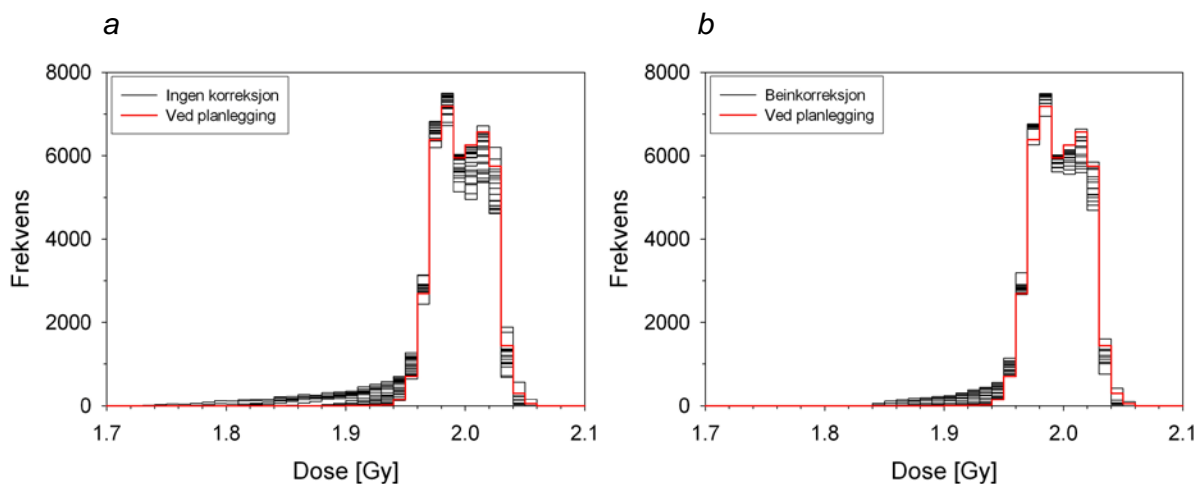
4.4.1 Målvolum

Vi har fulgt målvolumet fra fraksjon til fraksjon gjennom hele behandlingen, og har da kunnet beregne dosefordelingen for hver enkeltfraksjon og den totale kumulative dosefordelingen slik som beskrevet i kapittel 3.4.1. For CTV1 har vi evaluert dosefordeling for serie 1, serie 2 og totaldosen for seg. For CTV2 har vi kun sett på dosefordelingen for serie 1, da det i serie 2 er

dosert til CTV1. Ved prostatakorreksjon vil dosefordelingen til målvolumene for øvrig være lik fordelingen angitt for planleggingen, og er ikke gitt eksplisitt.

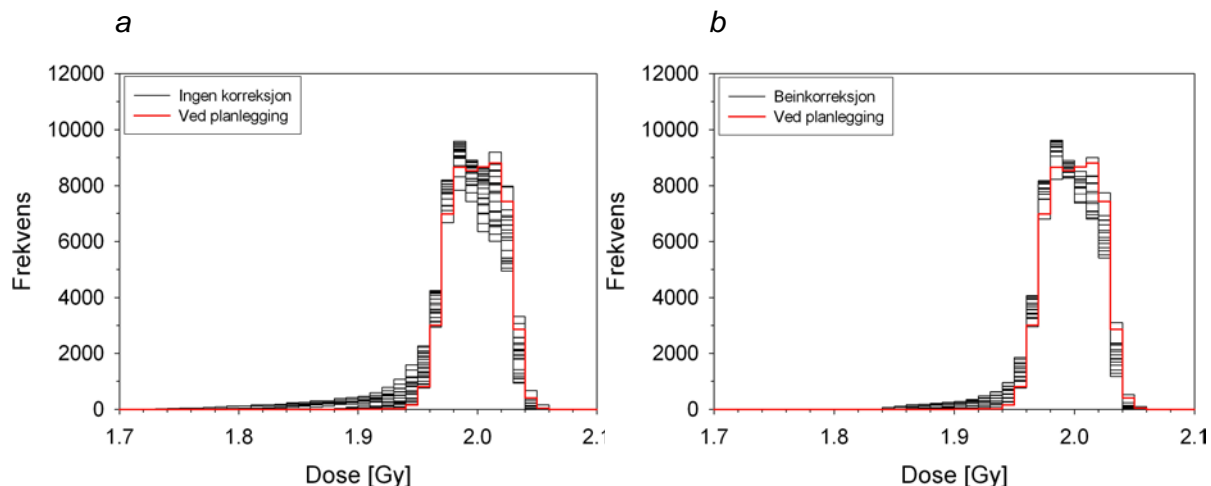
Serie 1

Det er plottet DVH på frekvensform (frekvenshistogrammer) for å vise hvordan dosefordelingen varierer mellom fraksjoner. Y-aksen angir antall voxler som får en dose innenfor et gitt doseintervall. I figur 4.18 er frekvenshistogrammene for dosene til CTV1 (i svart) for fraksjonene 1 til 25 plottet sammen med frekvenshistogrammet for den planlagte dosen basert på CT grunnlaget (i rødt). Vi ser av plottet til venstre at ved ingen korreksjon vil det for alle fraksjoner være deler av CTV1 som mottar betraktelig lavere doser enn planlagt. I plottet til høyre ser vi at korrigering av pasientposisjonen i henhold til beinmatching ga en mindre del av CTV1 som mottok lav fraksjonsdose. For dosene rundt 2 Gy ser en størst variasjon mellom fraksjonene, og i størst grad for strategien uten korreksjon.



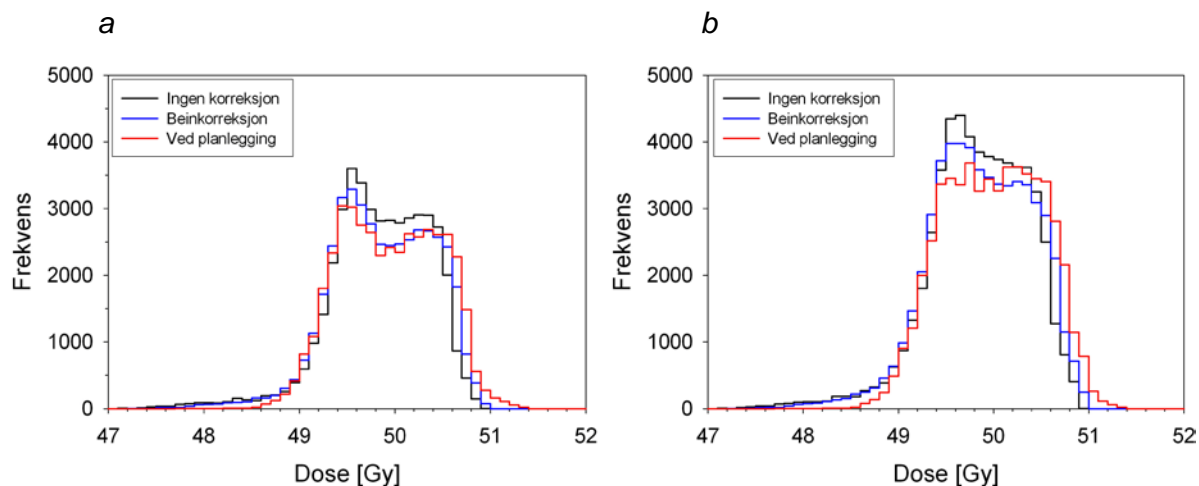
Figur 4.18: Frekvenshistogram over alle fraksjonsdosene til CTV1 under serie 1. Planlagt dosefordeling i rødt og fordeling beregnet for ingen korreksjon (a) og beinkorreksjon (b) i svart.

Figur 4.19 viser tilsvarende frekvenshistogrammer for CTV2. En kan se at uten korreksjon vil en større andel av CTV2 få lavere dose enn den planlagte enn det som var tilfellet for CTV1. Videre vil beinkorreksjon også for CTV2 sørge for at en mindre del av volumet er i lavdoseområdet til venstre i plottet. Spredningen mellom fraksjonene i området rundt 2 Gy er også litt større for CTV2 enn for CTV1. Generelt var det en mer heterogen dosefordeling til CTV2 enn til CTV1.



Figur 4.19: Frekvenshistogram over alle fraksjonsdosene til CTV2 under serie 1. Planlagt dosefordeling i rødt og fordeling beregnet for ingen korreksjon (a) og beinkorreksjon (b) i svart.

Figur 4.20a og 4.20b viser frekvenshistogrammet for den kumulative dosen til henholdsvis CTV1 og CTV2 for serie 1. En ser at for begge målvolumene vil både den ukorrigererte og beinkorrigererte strategien innebære en større andel i lavdoseområdet og en mindre andel i høydoseområdet enn det som var planlagt. Videre ser en at med beinkorreksjon vil en litt større del av målvolumene ligge i høydoseområdet enn uten korreksjon.



Figur 4.20: Frekvenshistogram over den kumulative dosen til CTV1 (a) og CTV2 (b) for serie 1. Planlagt dosefordeling i rødt, fordeling beregnet for ingen korreksjon i svart og for beinkorreksjon i blått.

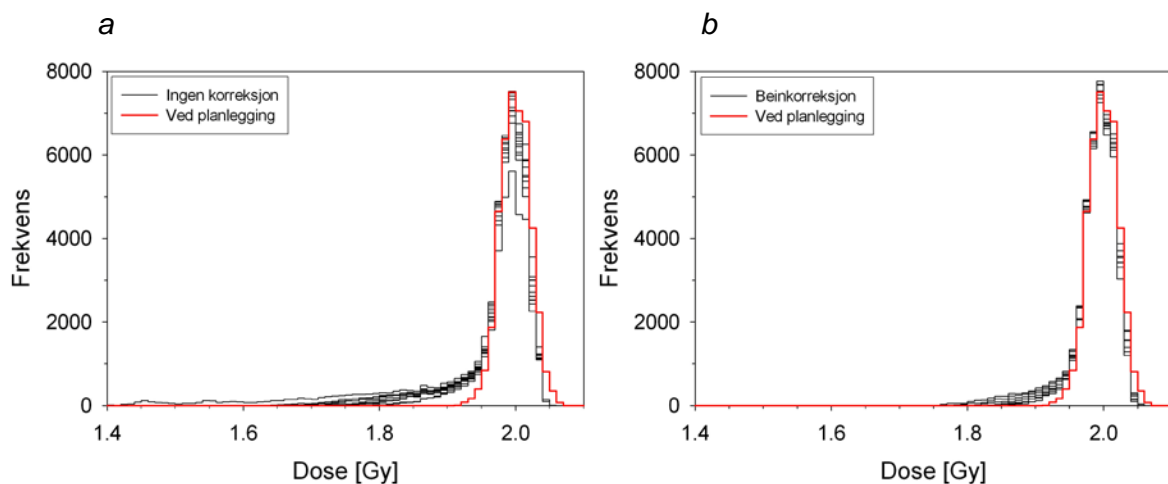
EUD ble beregnet fra ligning 2.9, og er gitt for serie 1 i tabell 4.2 under. En ser at det er svært små forskjeller mellom korreksjonsstrategiene med hensyn på EUD til målvolumene for serie 1.

Tabell 4.2: EUD til CTV1 og CTV2 for serie 1

	Ingen korreksjon	Beinkorreksjon	Ved planlegging
EUD CTV1 [Gy]	49.8	49.8	49.9
EUD CTV2 [Gy]	49.8	49.8	49.9

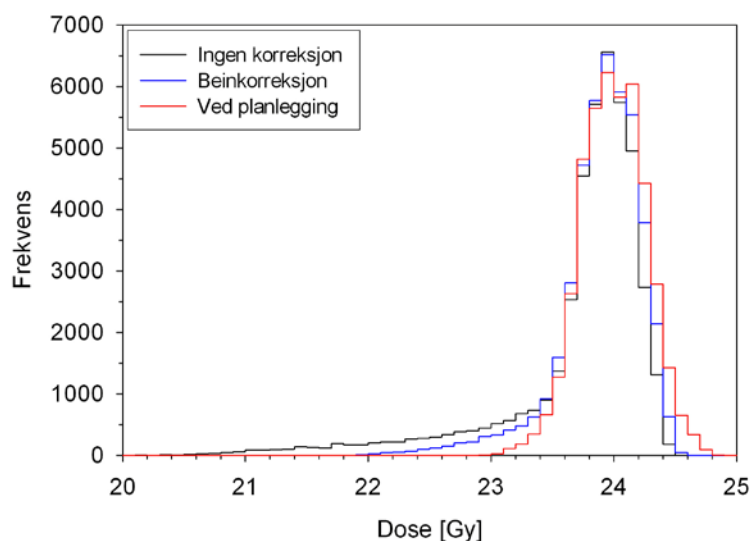
Serie 2

I serie 2 er stråfeltene satt opp etter CTV1, og figur 4.21a viser frekvenshistogrammet av fraksjonsdosefordelingene ved strategien ingen korreksjon. Det fremgår at uten korreksjon vil det for enkelte fraksjoner være deler av CTV1 som får betydelig lavere dose enn planlagt. Frekvenshistogrammene ved beinkorreksjon i figur 4.21b viser at deler av CTV1 med denne strategien fortsatt får lavere dose enn planlagt, men at minimumsdosen er høyere enn uten korreksjon.



Figur 4.21: Frekvenshistogram over alle fraksjonsdosene til CTV1 under serie 2. Planlagt dosefordeling i rødt og fordeling beregnet for ingen korreksjon (a) og beinkorreksjon (b) i svart.

Figur 4.22 viser frekvenshistogrammet for den kumulative dosen til CTV1 i serie 2. Både med og uten beinkorreksjon får deler av målvolumet lavere doser for serie 2 enn planlagt. En større andel av volumet er i lavdoseområdet og noe mindre i høydoseområdet hvis det ikke foretas korreksjon i henhold til beinmatching.



Figur 4.22 Frekvenshistogram over den kumulative dosen til CTV1 for serie 2. Planlagt dosefordeling i rødt, fordeling beregnet for ingen korreksjon i svart og for beinkorreksjon i blått.

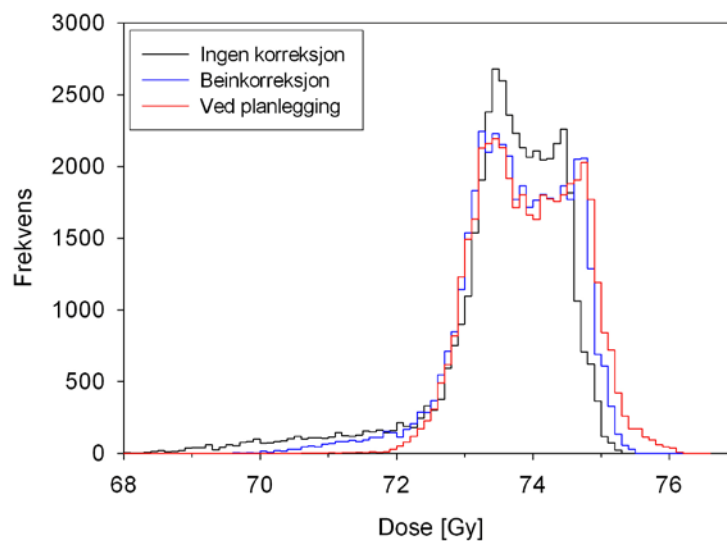
EUD til CTV1 i serie 2 for planlegging, ingen korreksjon og beinkorreksjon er gitt i tabell 4.3. Sammenlignet med serie 1 (tabell 4.2) er det større forskjell i EUD til CTV1 mellom de forskjellige estimatene.

Tabell 4.3: EUD til CTV1 for serie 2.

	Ingen korreksjon	Beinkorreksjon	Ved planlegging
EUD CTV1 [Gy]	23.4	23.8	24.0

Totalt

Frekvenshistogrammet til totaldosen for CTV1 er plottet i figur 4.23. En ser her den samme trenden som for serie 1 og serie 2. Både med og uten beinkorreksjon har dosefordelingen en hale inn i lavdoseområdet som ikke finnes for den planlagte fordelingen. Med beinkorreksjon vil en noe større del av volumet få en høyere dose enn uten korreksjon, og minimumsdosen vil være noe høyere.



Figur 4.23: Frekvenshistogram for den planlagte totale dosefordelingen til CTV1, sammen med frekvenshistogram over totaldosen beregnet for scenarioene med ingen korreksjon og beinkorreksjon.

EUD-beregninger ved ingen korreksjon, beinkorreksjon og planlagt dosefordeling for hele behandlingen sees i tabell 4.4 nedenfor.

Tabell 4.4: EUD til CTV1 for hele behandlingen.

	Ingen korreksjon	Beinkorreksjon	Ved planlegging
EUD CTV1 [Gy]	73.3	73.6	73.9

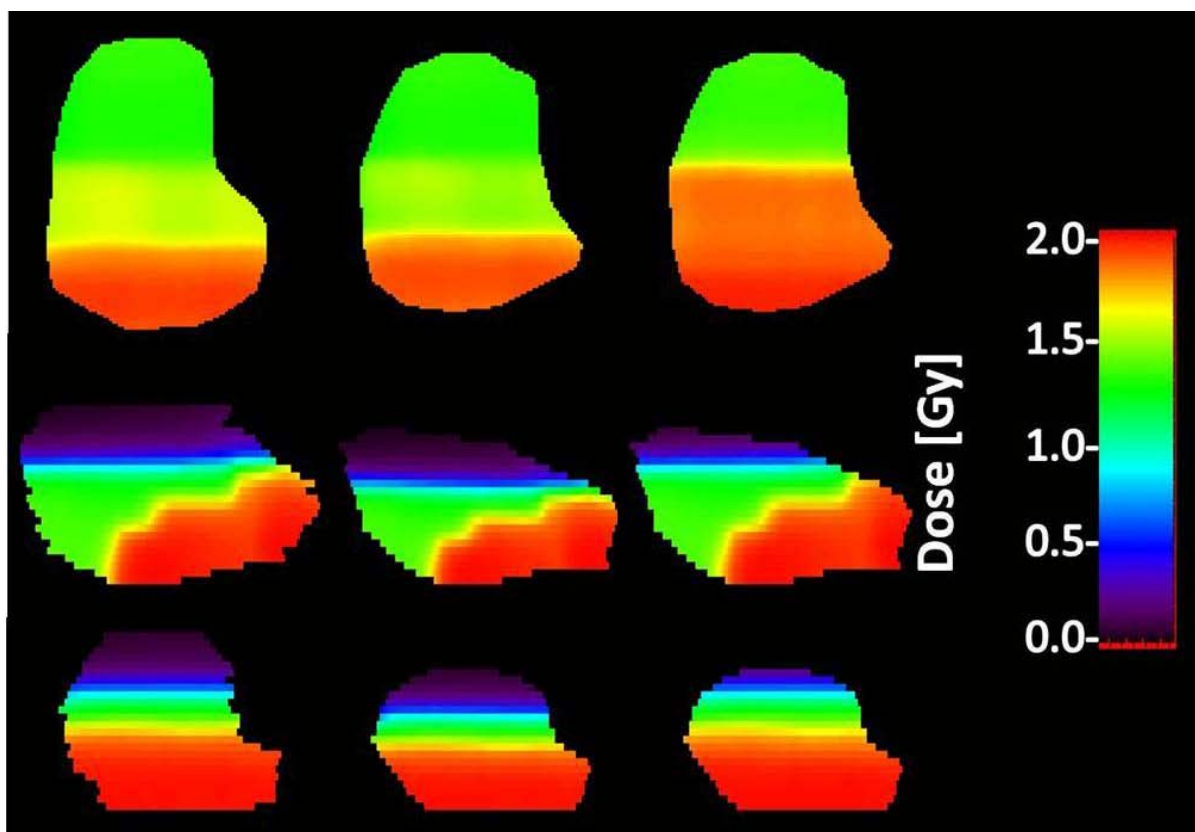
4.4.2 Risikoorgan

Ved å bruke rutine beskrevet i kapittel 3.4.2 for å følge dosen til hvert volumelement gjennom behandlingen, har dosefordelingene til referansevolumene for blære og rektum blitt beregnet. Referansevolumene ble definert som volumene konturert i behandlingsplanleggingen fra CT-grunnlaget.

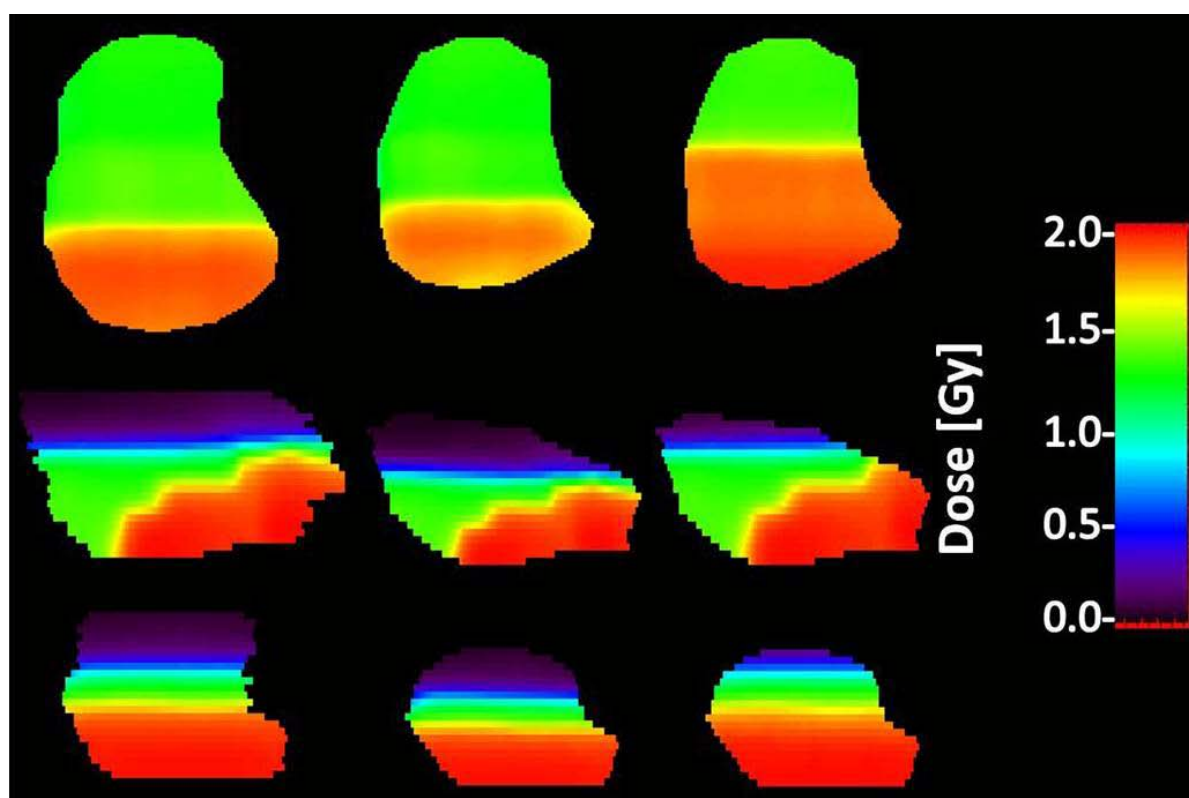
Blære

I figur 4.24 under vises koronale, sagittale og aksiale snitt av dosefordelingen til blærevolumet ved fraksjon 15 konturert fra CBCT- bildene. Figuren viser også dosefordelingen i referansevolumet, beregnet fra CBCT-dosefordelingen ved polynomisk warping. En ser at den

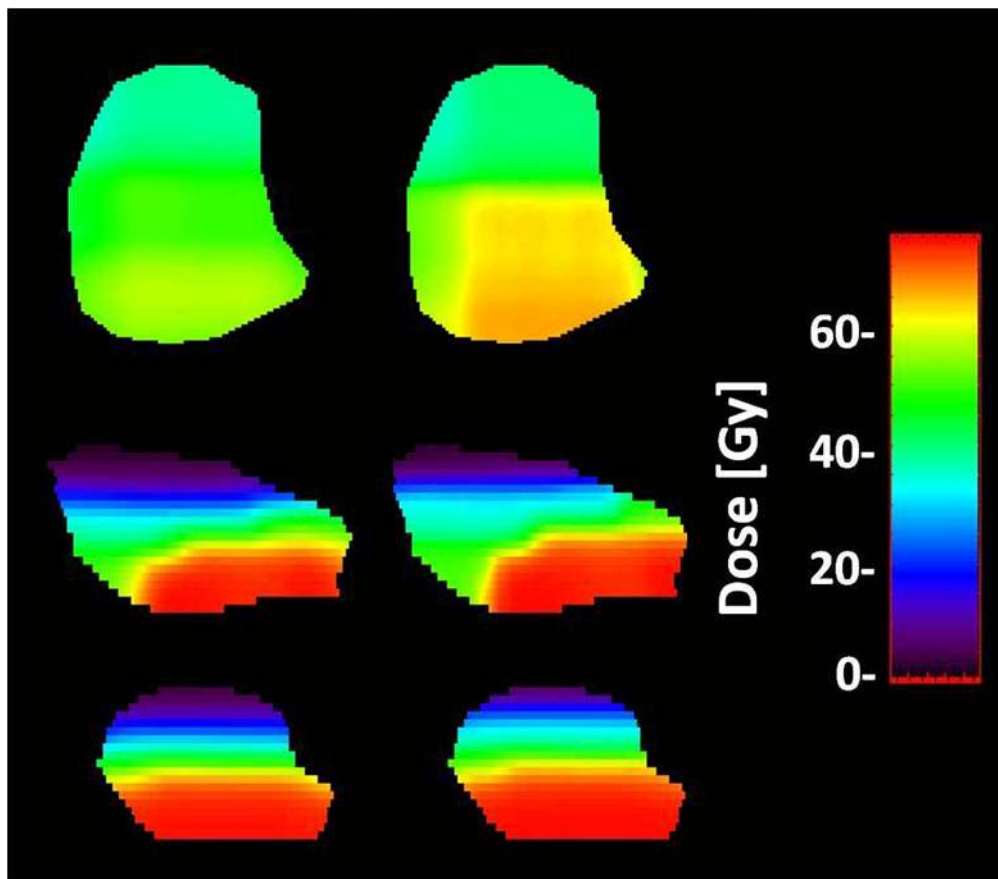
utviklede warpemetoden gir referansevolumet en dosefordeling som ligner den reelle dosen beregnet i CBCT-volumet. Til høyre i bildet vises tilsvarende snittplan av den planlagte dosefordelingen basert kun på CT-bildene tatt før planleggingen. Figur 4.25 viser tilsvarende dosefordelinger i blære beregnet for fraksjon 19. Dosefordelingene vist er beregnet ut i fra strategien ingen korreksjon (tabell 3.1), og viser hvordan dosefordelingen i blære kan variere mellom fraksjoner. Videre i figur 4.26 vises den totale planlagte dosefordelingen til blære sammen med den beregnede totale dosefordelingen uten korreksjon. En ser at forskjellen mellom planlagt og faktisk dose er noe mindre for den totale dosen enn forskjellen var ved enkelte fraksjoner.



Figur 4.24: Ovenfra og ned vises aksiale, sagittale og koronale billedsnitt av fraksjonsdosen til blære beregnet for strategien "ingen korreksjon". Dosefordelingene til venstre er beregnet i CBCT-volumet fra fraksjon 15. Fordelingene i midten er dosen til referansevolumet beregnet fra dosefordelingen i CBCT-volumet ved polynomisk warping. Til høyre er dosefordelingen til blære basert på planleggingsgrunnlaget.



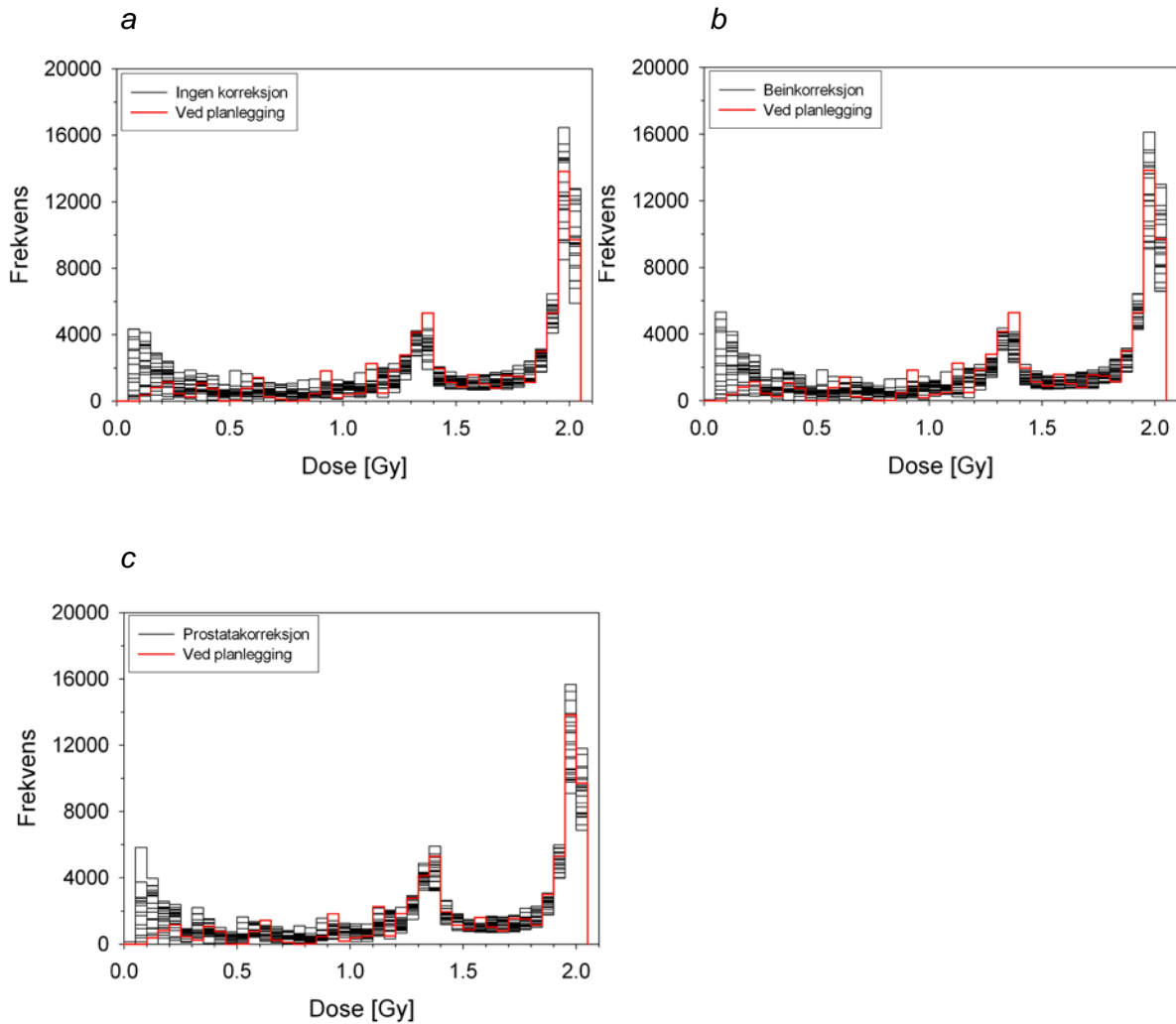
Figur 4.25: Tilsvarende dosefordelinger som i figur 4.24, men her for fraksjon 19.



Figur 4.26: Til venstre er totaldosen til referansevolumet for blære beregnet fra fraksjonsdosefordelingene i CBCT-volumene ved polynomisk warping. Til høyre er totaldosen basert på planleggingsgrunnlaget. Ingen korreksjon for pasientoppstilling var benyttet.

Serie 1

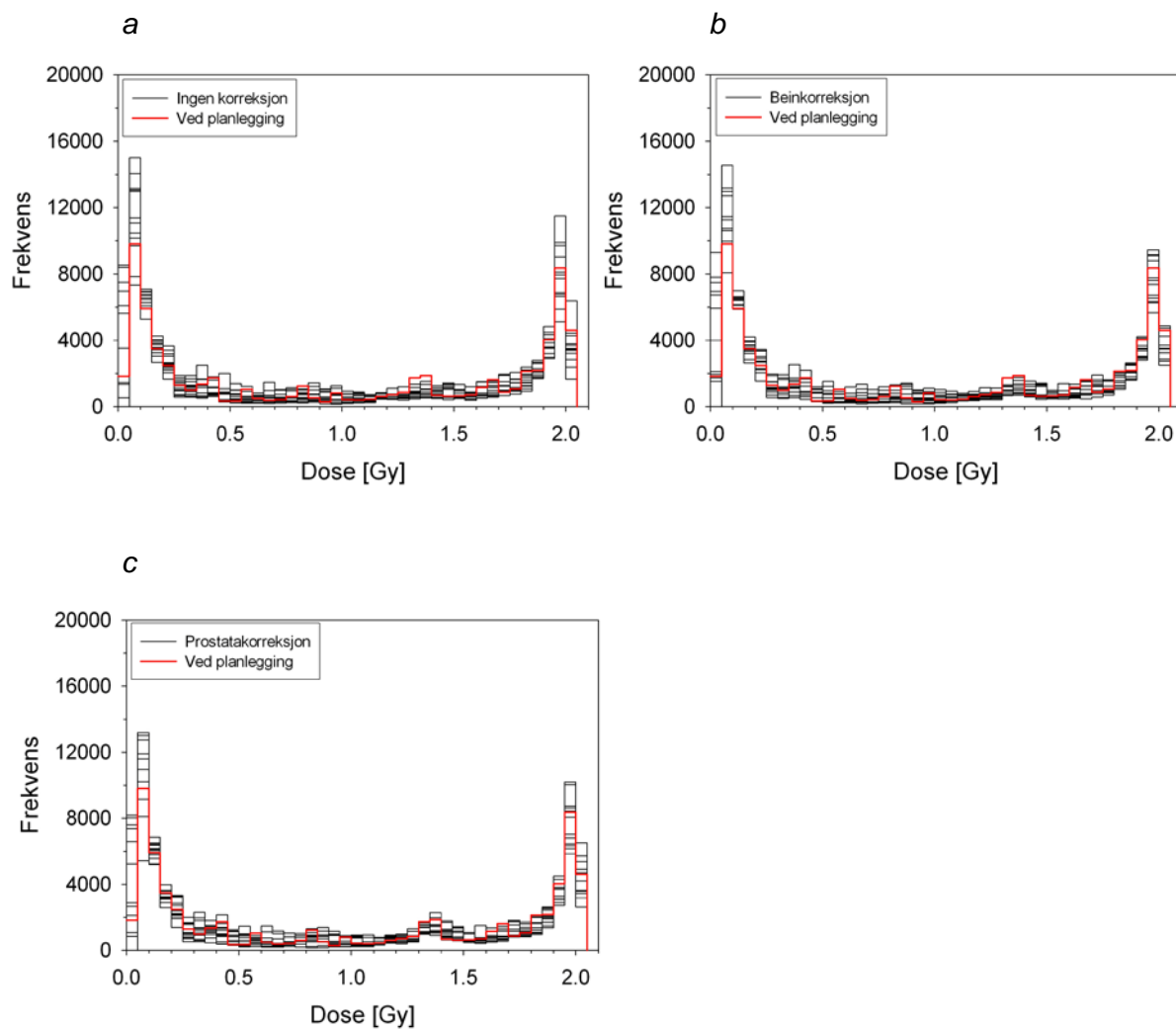
I figur 4.27 vises frekvenshistogrammene for fraksjonsdosene med ingen korreksjon, beinkorreksjon og prostatakorreksjon sammen med den planlagte dosefordelingen. Figurene viser at det er liten forskjell mellom de tre forskjellige korreksjonsstrategiene med hensyn på dosefordelingen til blære i serie 1. Felles for alle tre scenarioene er at en større del av blæren enn planlagt er i det laveste doseområdet. I lav- og høydoseområdet er spredningen mellom fraksjonene er størst.



Figur 4.27: Frekvenshistogram for alle fraksjonsdosene til blære ved serie 1. Planlagt dosefordeling i rødt og fordeling beregnet for ingen korreksjon (a), beinkorreksjon (b) og prostatakorreksjon (c) i svart.

Serie 2

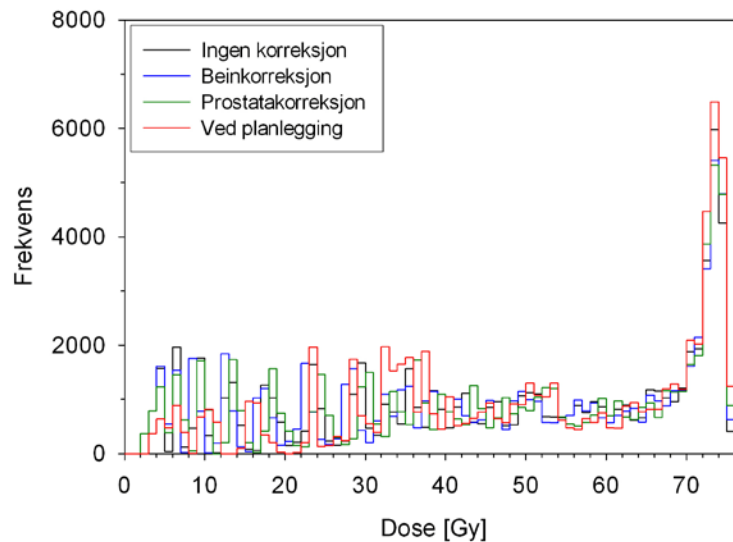
Figur 4.28 viser at dosefordelingene for serie 2 ligner de for serie 1 ved at det også her er liten forskjell mellom de tre korreksjonsstrategiene, samt at en større andel av blæren får lav dose sammenlignet med planleggingssituasjonen. Variasjonen mellom fraksjonene er også her størst for de laveste og høyeste dosene. Ellers ser en at en større andel av blæren er i lavdoseområdet enn tilfellet var for serie 1.



Figur 4.28: Frekvenshistogram for alle fraksjonsdosene til blære ved serie 2. Planlagt dosefordeling er vist sammen med fordeling beregnet for ingen korreksjon (a), beinkorreksjon (b) og prostatakorreksjon (c).

Totalt

Frekvenshistogrammene for totaldosen til blære i figur 4.29 viser at forskjellene internt mellom korreksjonsstrategiene og relativt til planleggingen er størst i lavdoseområdet.



Figur 4.29: Frekvenshistogram til den totale dosefordelingen i blære for alle tre behandlingsstrategier.

Den totale EUD til blære for hele behandlingen med de forskjellige behandlings-scenarierne er vist i tabell 4.5 under.

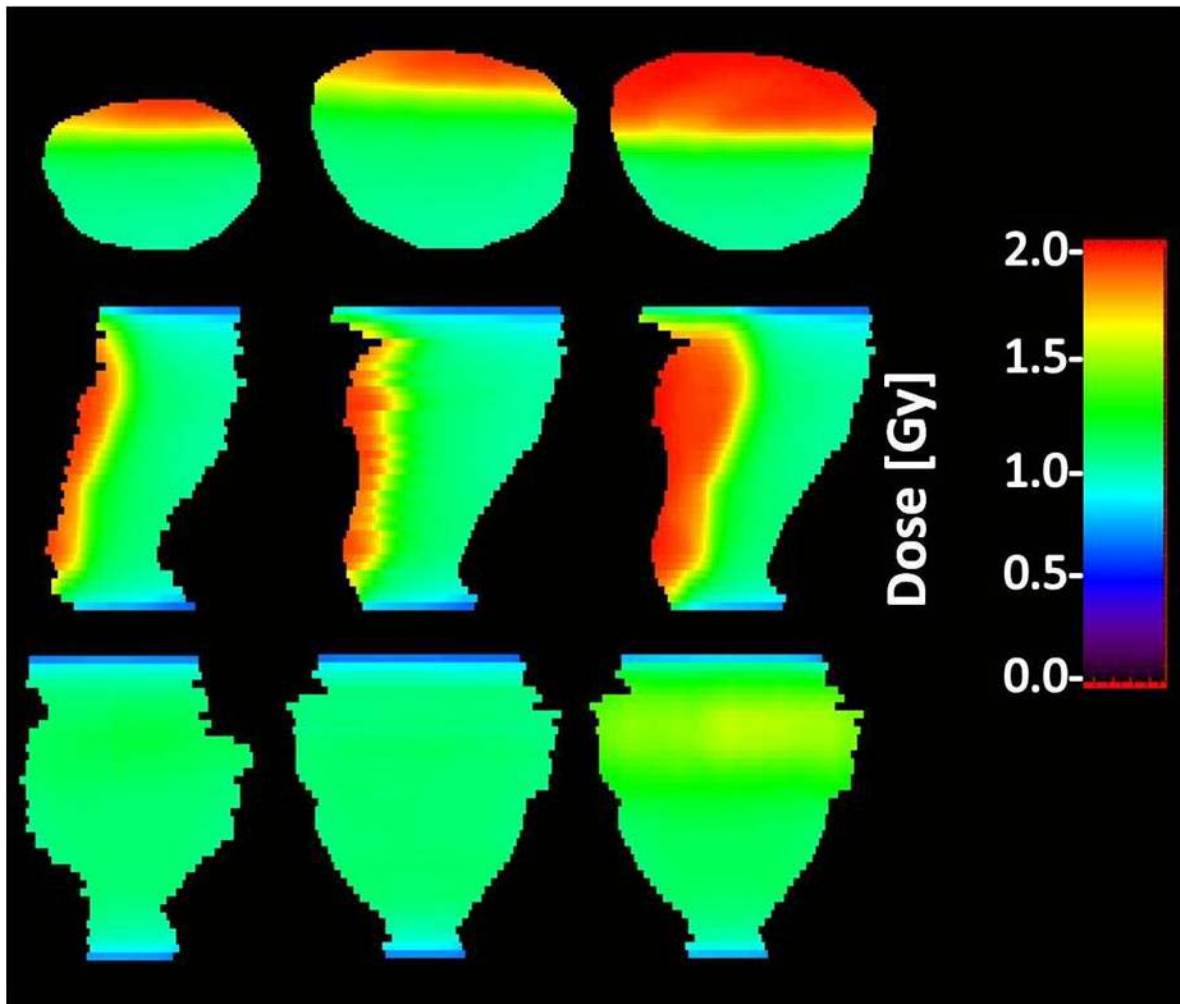
Tabell 4.5: EUD til blære for hele behandlingen

	Ingen korreksjon	Bein-korreksjon	Prostata-korreksjon	Ved planlegging
EUD blære [Gy]	53.3	53.0	53.4	55.9

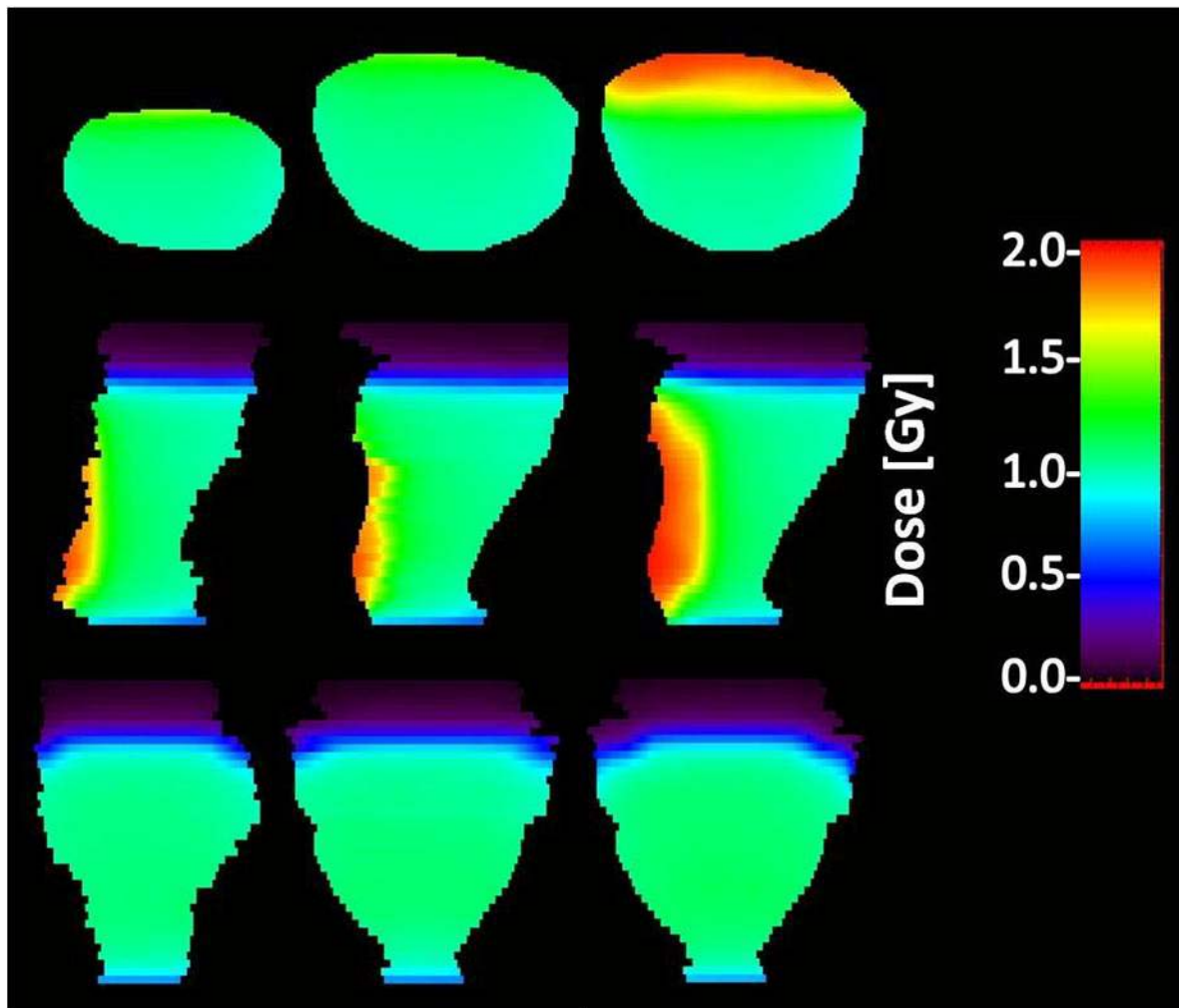
Rektum

Figur 4.30 viser koronale, sagittale og aksiale snitt av dosefordelingen til rektum konstruert fra CBCT-bildene tatt før fraksjon 17. Ved siden av vises dosefordelingen for samme fraksjon til referansevolumet, beregnet fra dosefordelingen i CBCT-volumet ved warping. En ser at dosefordelingen beregnet til referansevolumet ligner den faktiske dosen i CBCT-volumet. Til høyre i bildet vises den planlagte dosefordelingen basert på CT-bildene tatt før planleggingen av behandlingen. Fraksjonsdosene er beregnet ut fra strategien ingen korreksjon. I figur 4.31 vises

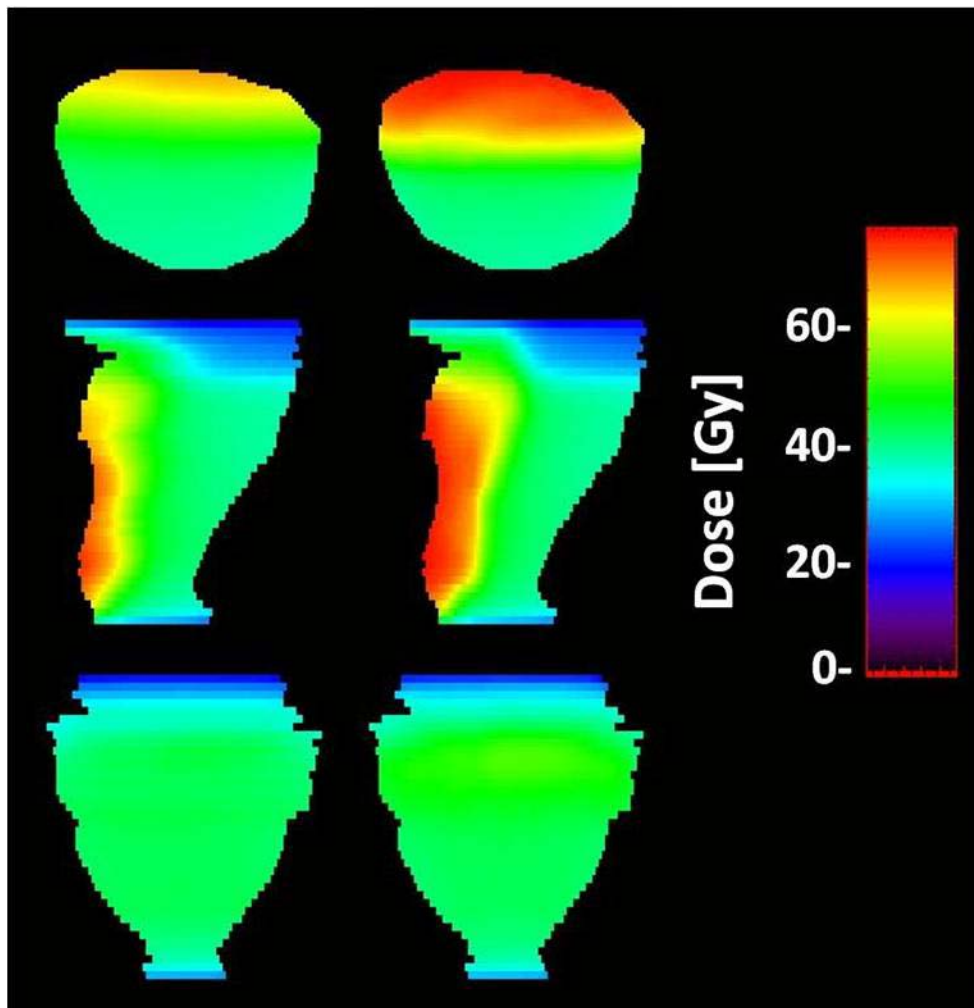
tilsvarende dosefordelinger for fraksjon 33. Av bildene kan en se at andelen av rektum som er innenfor strålefeltet varierer mellom fraksjonene. Figur 4.32 sammenligner den totale dosefordelingen for rektum basert på planleggingsdataene med tilsvarende beregnet for strategien ingen korreksjon. I det sagittale og aksiale snittet ser en at dosen uten korreksjon er lavere enn ved planlegging.



Figur 4.30: Ovenfra og ned vises aksiale, sagittale og koronale billedsnitt av fraksjonsdosen til rektum uten korreksjon av pasientposisjon. Dosefordelingene til venstre er beregnet i CBCT-volumet fra fraksjon 17. Fordelingene i midten er dosen til referansevolumet beregnet fra dosefordelingen i CBCT-volumet ved polynomisk warping. Til høyre er dosefordelingen til rektum basert på planleggingsgrunnlaget.



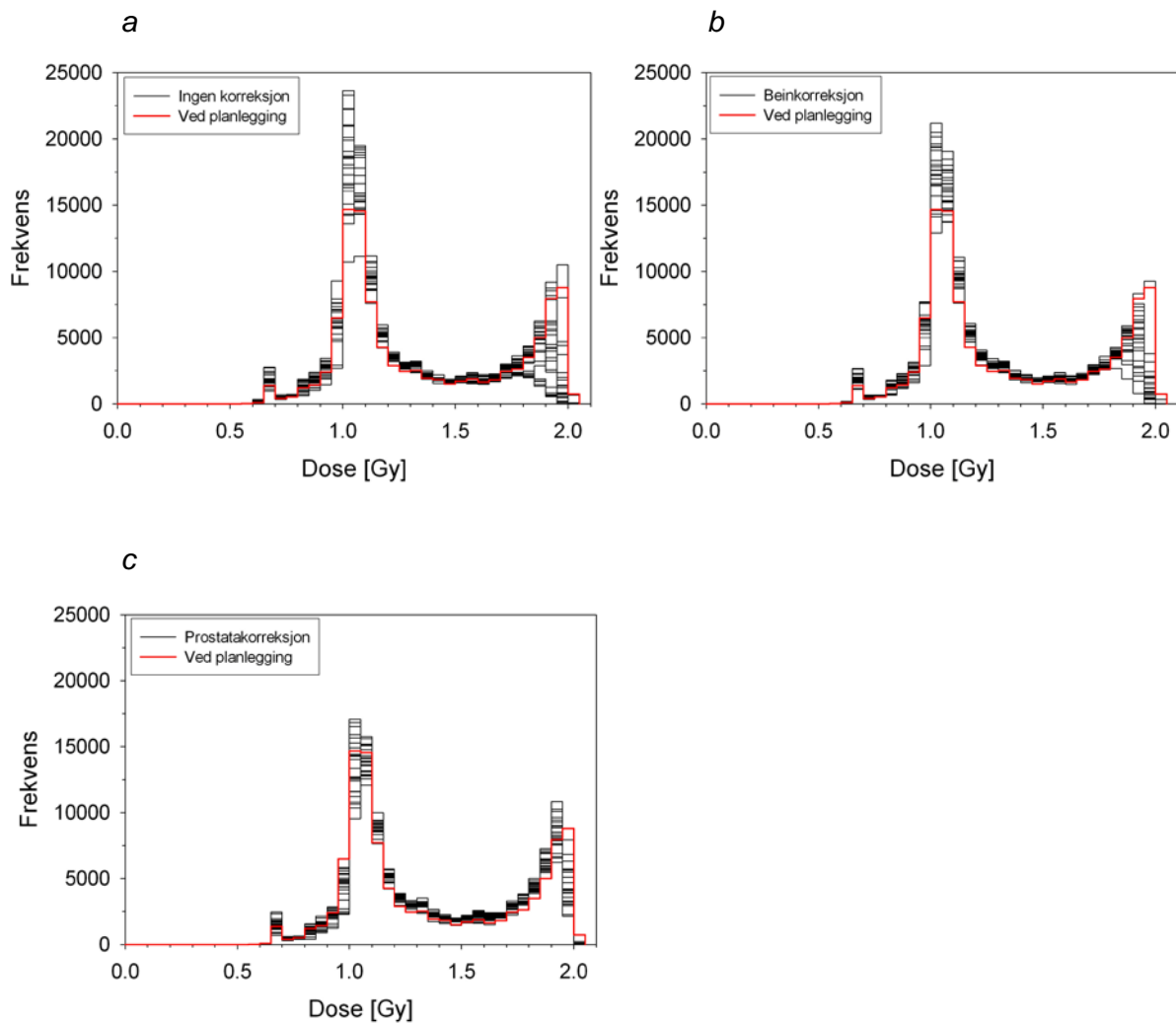
Figur 4.31: Tilsvarende dosefordelinger for rektum som i figur 4.30, men her for fraksjon 33.



Figur 4.32: Ovenfra og ned er aksiale, sagittale og koronale billedsnitt av totaldosen til rektum. Til venstre er totaldosen for strategien ingen korreksjon, beregnet fra fraksjonsdosefordelingene i CBCT-volumene ved polynomisk warping. Til høyre er totaldosen basert på posisjon, volum og form ved planlegging.

Serie 1

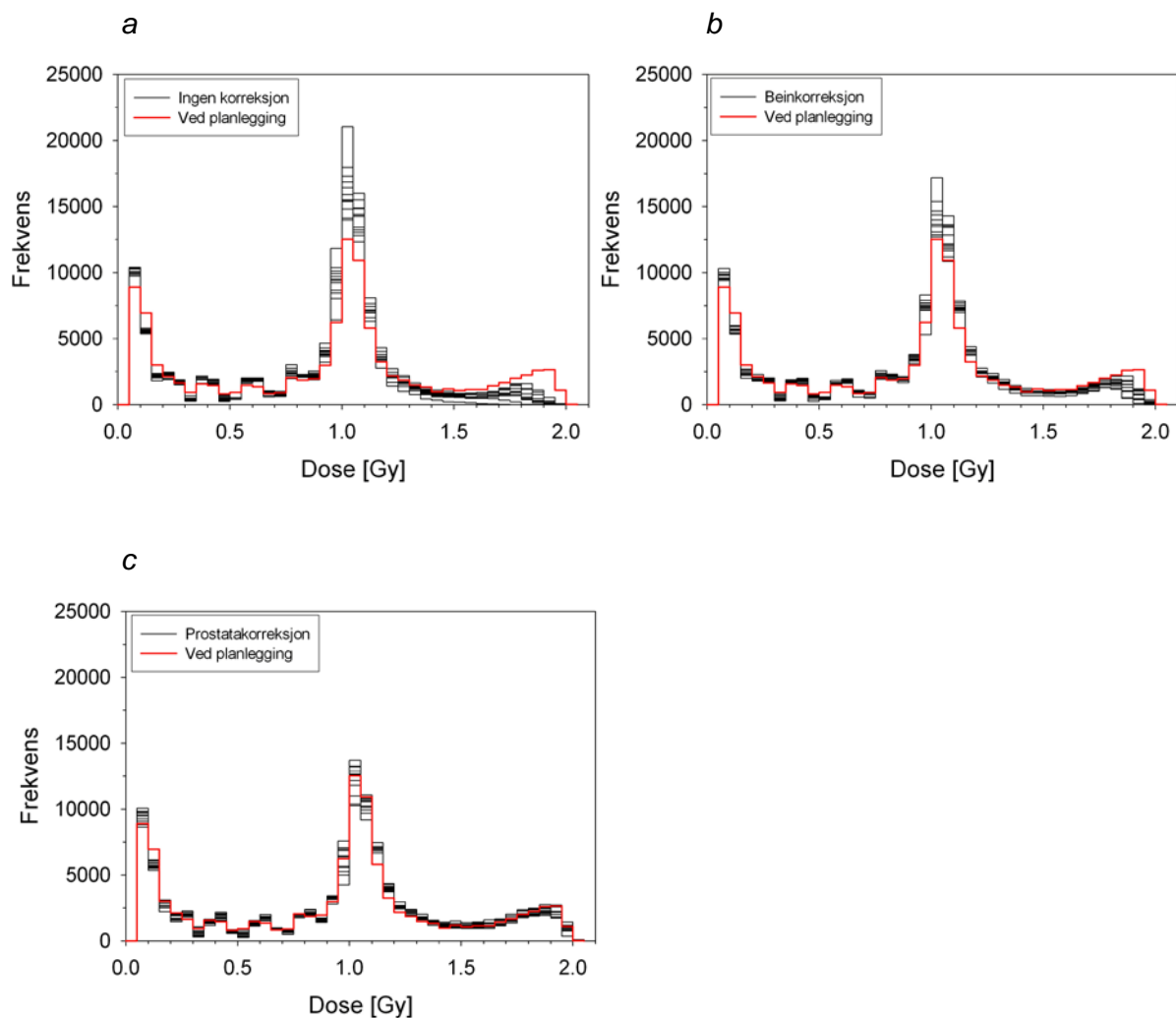
I figur 4.33 er frekvenshistogrammene for fraksjonsdosen til rektum beregnet for de tre korreksjonsstrategiene sammenlignet med situasjonen ved planlegging. Felles for alle tre korreksjonsstrategier er at i forhold til planleggingen er en større del av volumet samlet i området rundt 1 Gy, og en mindre del i høydoseområdet opp mot 2 Gy. Det er også i disse områdene hvor variasjonen mellom fraksjonene er størst. De nevnte forskjellene er størst for strategien ingen korreksjon, noe mindre for beinkorreksjon og klart minst for prostatakorreksjon.



Figur 4.33: Frekvenshistogram for alle fraksjonsdosene til rektum ved serie 1. Planlagt dosefordeling i rødt og fordeling beregnet for ingen korreksjon (a), beinkorreksjon (b) og prostatakorreksjon (c) i svart.

Serie 2

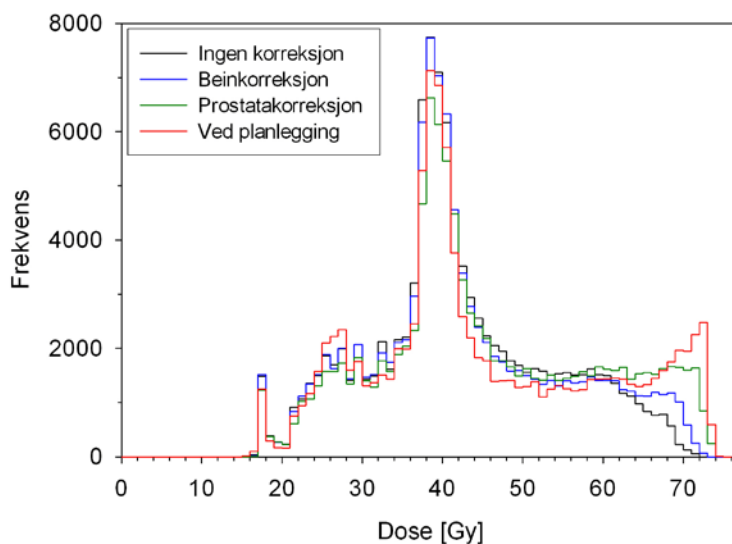
I figur 4.34a og 4.34b fremgår det at det for ingen korreksjon og beinkorreksjon er en større del av volumet i området rundt 1 Gy og en mindre del i området like under 2 Gy sammenlignet med planleggingsdataene. For beinkorreksjon er forskjellen noe mindre enn ved ingen korreksjon. Variasjonen mellom fraksjonene er størst ved 1 Gy og høyest ved ingen korreksjon. Av figur 4.34c ser en at ved prostatakorreksjon er dosefordelingen for alle fraksjoner svært lik den planlagte dosefordelingen. De nevnte variasjonene ligner de funnet i serie 1. I motsetning til serie 1 var det imidlertid ved alle fraksjoner deler av rektum som fikk doser under 0.5 Gy.



Figur 4.34: Frekvenshistogram for alle fraksjonsdosene til rektum under serie 2 av behandlingen. Planlagt dosefordeling er vist sammen med fordeling beregnet for ingen korreksjon (a), beinkorreksjon (b) og prostatakorreksjon (c).

Totalt

Figur 4.35 viser frekvenshistogrammene for totaldosen til rektum for de tre tenkte korreksjonsstrategiene sammenlignet med den planlagte dosefordelingen. Det kommer klart frem at ved ingen korreksjon og beinkorreksjon får en mindre del av rektum de høyeste dosene på rundt 70 Gy, og da i størst grad for ingen korreksjon. Ser en på strategien der det korrigeres for prostataposisjon er den totale dosefordelingen svært lik den planlagte, men med en noe mindre del av volumet som får dose over 70 Gy. Totaldosene til rektum vurdert ved EUD er gitt i tabell 4.6.



Figur 4.35: Frekvenshistogram for den totale dosefordelingen i rektum for alle tre behandlingsstrategier og for dosefordelingen basert på planleggingsdata.

Tabell 4.6: EUD til rektum for hele behandlingen

	Ingen korreksjon	Bein-korreksjon	Prostata-korreksjon	Ved planlegging
EUD rektum [Gy]	52.7	54.6	57.7	59.0

4.5 Simuleringer

For å se hvilken innflytelse endrede marginer og korreksjonsstrategier hadde for dose og biologisk effekt i tumor og risikoorgan, ble det simulert strålebehandlinger av en stor pasientpopulasjon.

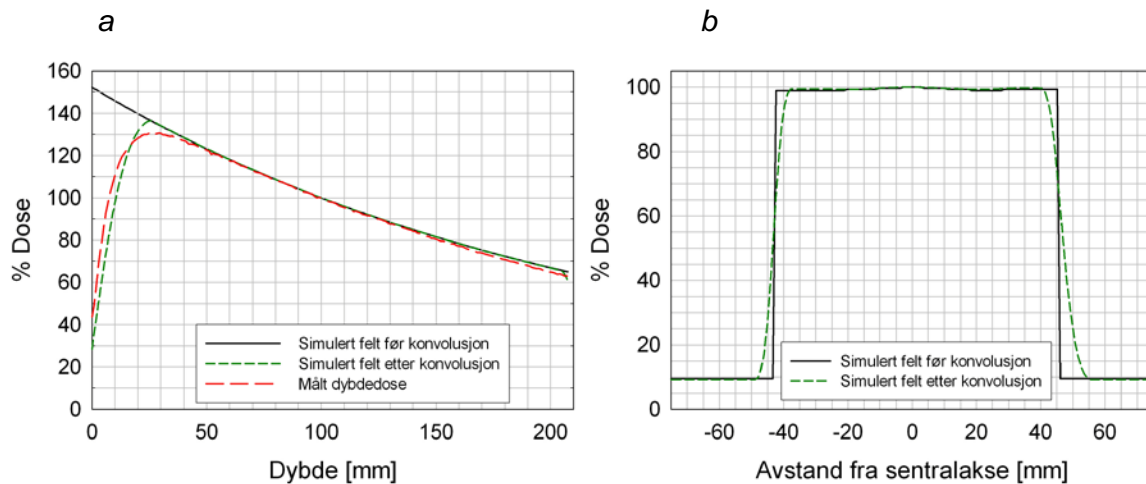
4.5.1 Konstruerte strålefelt

Strålefelt ble konstruert ved utviklede rutiner som beskrevet i kapittel 3.5.1. I figur 4.36 vises BEV (*Beams Eye View*) bilder av konstruerte forfelt og sidefelt formet etter CTV2. Målvolumet er projisert ned i forskjellige plan og vises i grått og er lagt over strålefeltet i hvitt. Figuren illustrerer hvordan de simulerte strålefeltene er formet etter målvolumet på samme måte som en mangebladskollimator ville gjort det i en reell behandlingsplanlegging (kapittel 2.1.2). Strålefeltene i figuren er ikke blitt konvoluert for build-up og penumbra.



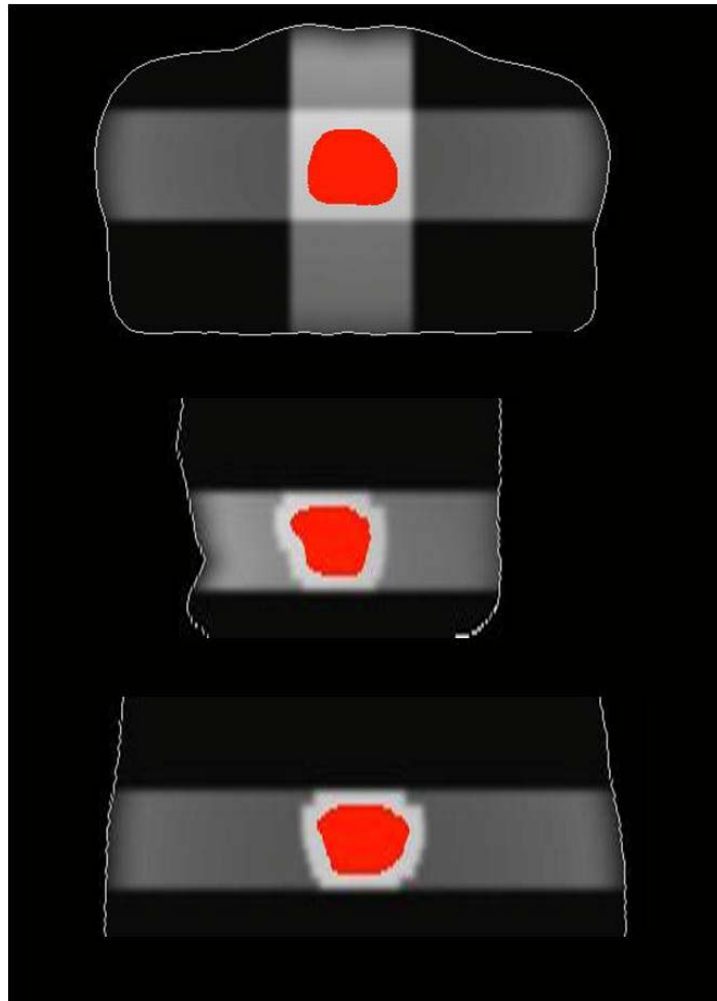
Figur 4.36: Øverst vises beams eye view (BEV) av konstruerte forfelt (i hvitt) formet etter CTV2 sammen med projeksjonen av CTV2 (i grått). Marginen mellom målvolum og feltgrense er fra venstre mot høyre 7.5 mm, 10 mm og 15 mm. Nederst vises tilsvarende BEV for sidefelt.

De simulerte strålefeltene ble konstruert for å ha lik strålekvalitet som strålingen benyttet i den faktiske behandlingen (15 MV fotoner), noe som innebar en attenuasjonskoeffisient på $\mu=0.0041\text{mm}^{-1}$. De konstruerte strålefeltene ble konvoluert for å modellere spredning av fotoner og sekundærelektroner som beskrevet i kapittel 3.5.1. Dette for å få build-up og penumbra mest mulig lik det reelle strålefeltet med maksimum dose ved 2.6 cm dyp og 4 mm penumbra. I figur 4.37a vises dybdedosekurven for et simulert strålefelt før og etter konvolusjon sammen med målte data fra SB 12 ved Radiumhospitalet, kurvene er normalisert til 100 % ved 10 cm. Ved siden av ser en doseprofilen til det samme simulerte feltet i 10 cm dyp før og etter konvolusjon.

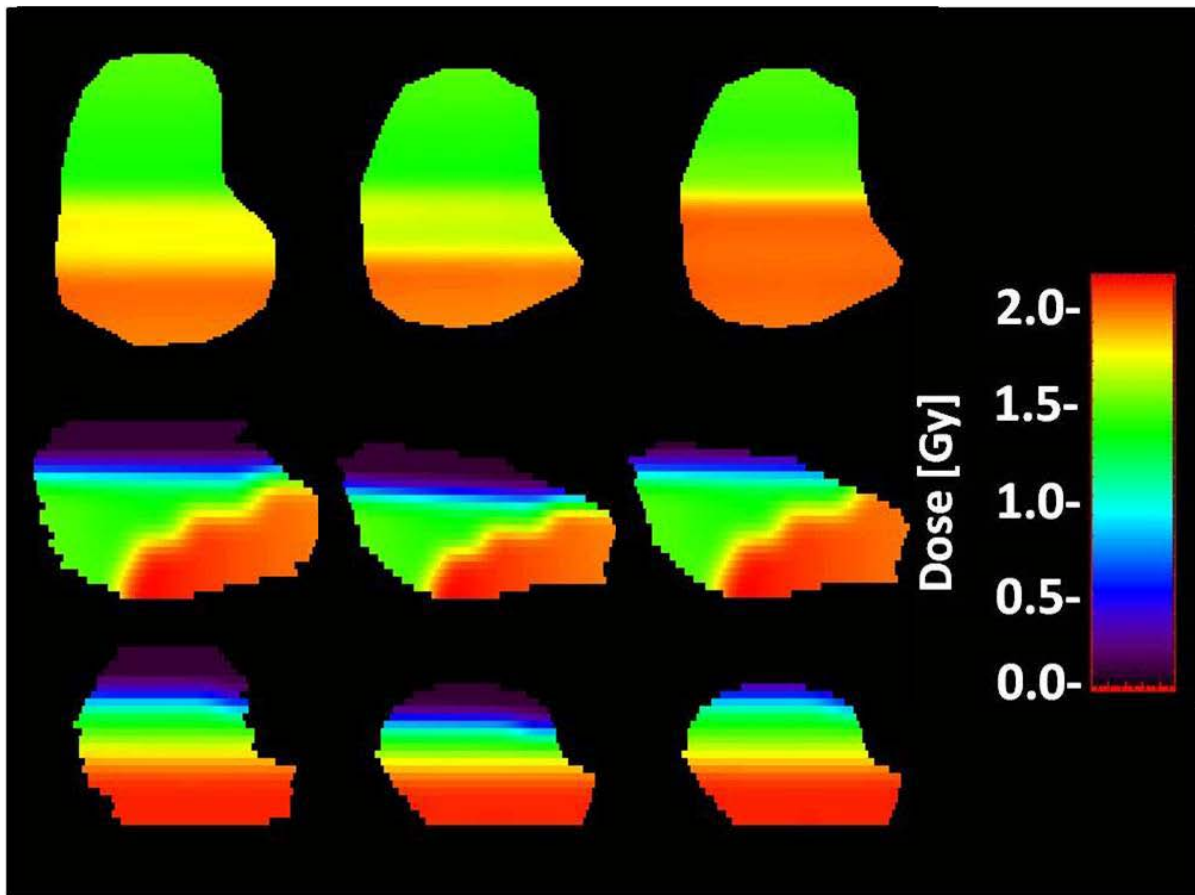


Figur 4.37: (a) Dybdedosekurver for simulert strålefelt før og etter konvolusjon sammen med dybdedosekurve målt for SB 12 ved Radiumhospitalet. (b) Doseprofil ved 10 cm dyp for simulert strålefelt før og etter konvolusjon, det forelå dessverre ikke gode kalibreringsdata fra SB 12.

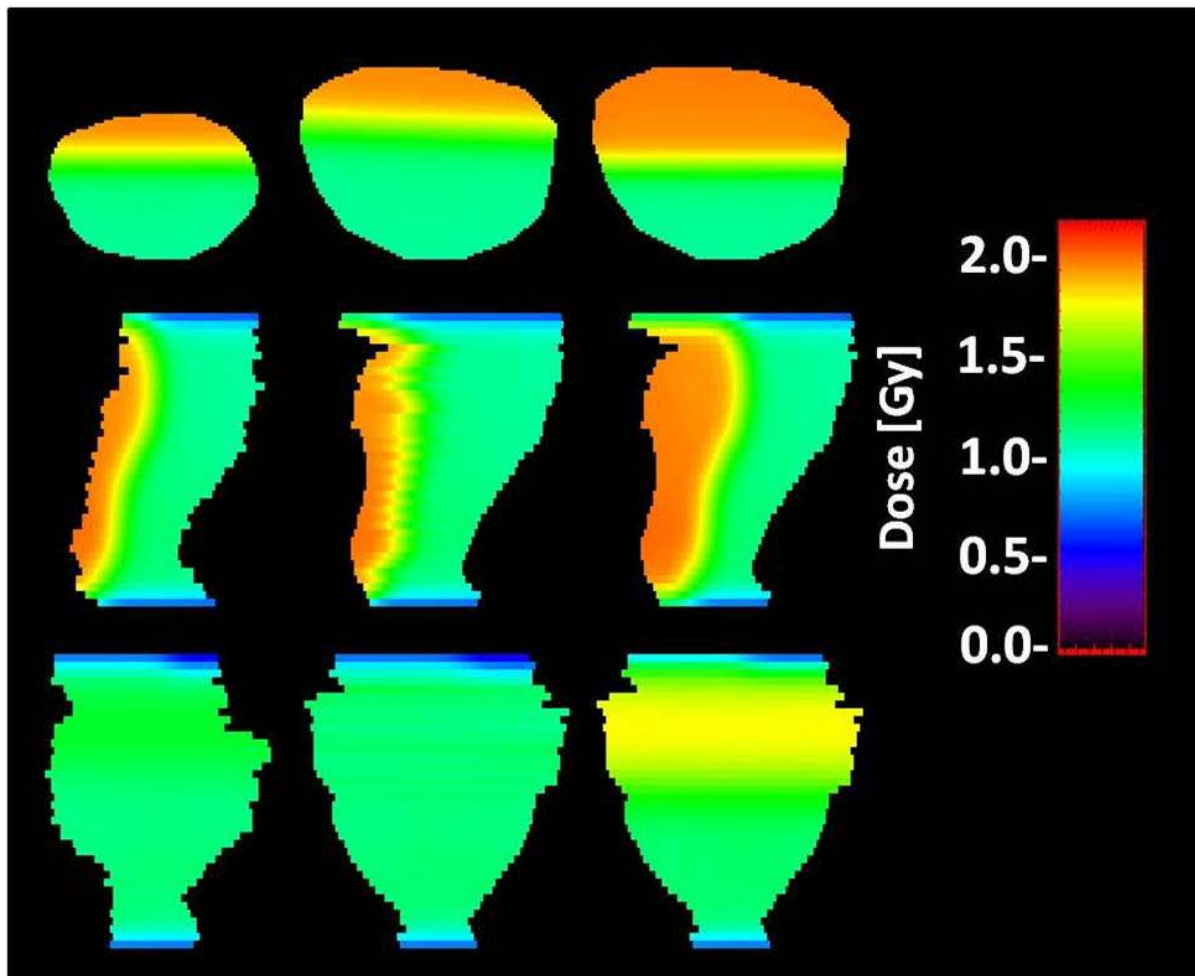
I figur 4.38 er det vist billedsnitt av CTV1 sammen med et simulert dosefelt (10 mm margin). En ser tydelig hvordan feltformingsrutinen har formet feltet etter målvolume på en tilsvarende måte som i MasterPlan (figur 4.17). Videre i figur 4.39 og 4.40 vises dosefordeling i henholdsvis blære og rektum fra simulerte strålefelt. MLC formen kommer også her tydelig frem, og dosefordelingene ligner de generert i MasterPlan (figur 4.24 og figur 4.30).



Figur 4.38: Aksialt, sagittalt og koronalt billedsnitt av CTV1 i simulert dosefelt med 10 mm avstand fra CTV1 til feltgrense.



Figur 4.39: Dosefordelinger i blære for fraksjon 15 fra simulerte strålefelt med 15 mm margin fra målvolum til feltgrense. Fra venstre mot høyre vises billedsnitt av dosefordelingen i CBCT-volumet, i referansevolumet (beregnet fra CBCT-volumet ved polynomisk warping) og i den planlagte dosefordelingen.



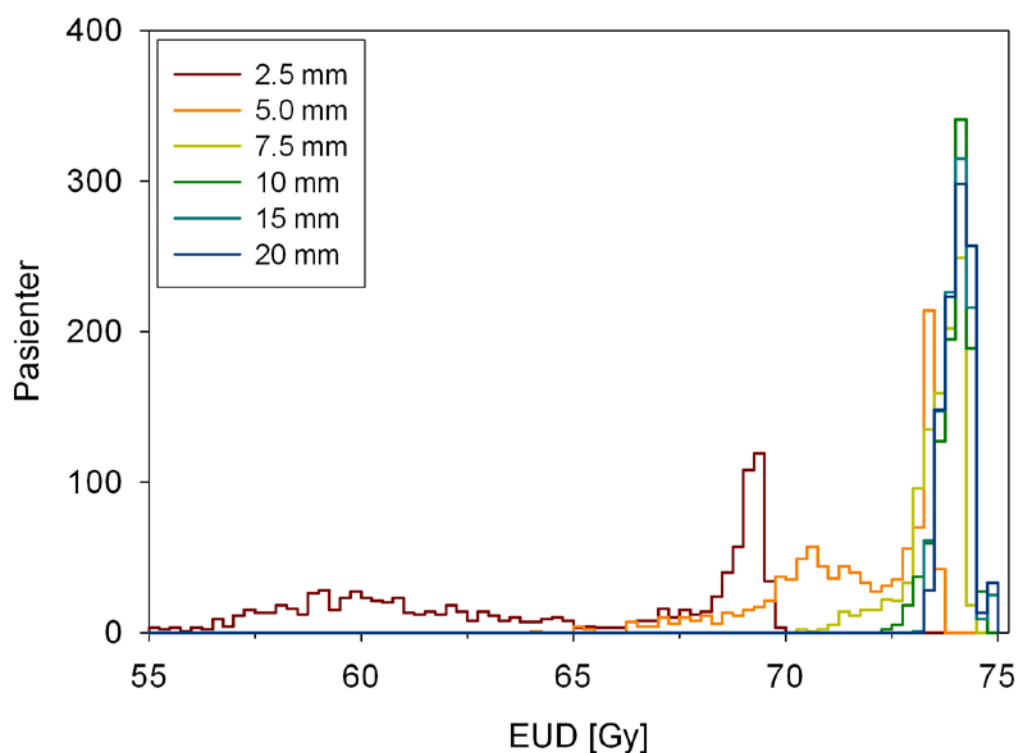
Figur 4.40: Dosefordelinger i rektum for fraksjon 17 fra simulerte strålefelt med 15 mm margin fra målvolum til feltgrense. Fra venstre mot høyre vises billedsnitt av dosefordelingen i CBCT-volumet, i referansevolumet (beregnet fra CBCT-volumet ved polynomisk warping) og i den planlagte dosefordelingen.

4.5.2 Behandlingssimulering

Som illustrert i figur 3.11 ble det simulert behandlinger av en pasientpopulasjon ved hjelp av utviklede rutiner. Det ble gjort simuleringer med forskjellige korreksjonsstrategier, og med varierende strålefeltmarginer rundt målvolumet. For scenariet med ingen korreksjon ble det simulert med marginer fra 2.5 til 20 mm, mens for beinkorreksjon og prostatkorreksjon gikk marginene fra 2.5 til henholdsvis 15 mm og 10 mm. Simuleringen gjorde det mulig å evaluere den biologiske effekten av de forskjellige marginene og korreksjonsstrategiene.

EUD

Figur 4.41 viser EUD-fordelingen til CTV1 over pasientpopulasjonen der ingen korreksjon for pasientposisjonering ble foretatt. Ett histogram er vist for hver margin. Av bredden på histogrammene ser en at det ble funnet relativt store interpasientvariasjoner i EUD til CTV. Ved 2.5 mm margin får hele pasientpopulasjonen en lav EUD på under 70 Gy, og noen helt ned mot 55 Gy. Ved 5 mm margin vil mange av pasientene få en EUD rundt 70 Gy, altså betydelig lavere enn måldosen på 74 Gy, og det er mange som får EUD ned mot 65 Gy. Ved en margin på 7.5 mm ligger hoveddelen av populasjonen samlet om en høyere dose, men det er fortsatt tilfeller med EUD ned mot 70 Gy. En videre økning av marginen vil øke minimums-EUD til populasjonen, men ellers er fordelingene for de tre siste marginene relativt like. Generelt ga høyere margin en større og mer homogent fordelt EUD til populasjonen.



Figur 4.41: Histogram som viser hvordan EUD til CTV1 fordeles over den simulerte pasientpopulasjonen ved behandlingssimuleringer med forskjellige marginer fra målvolum til feltgrense, for strategien ingen korreksjon.

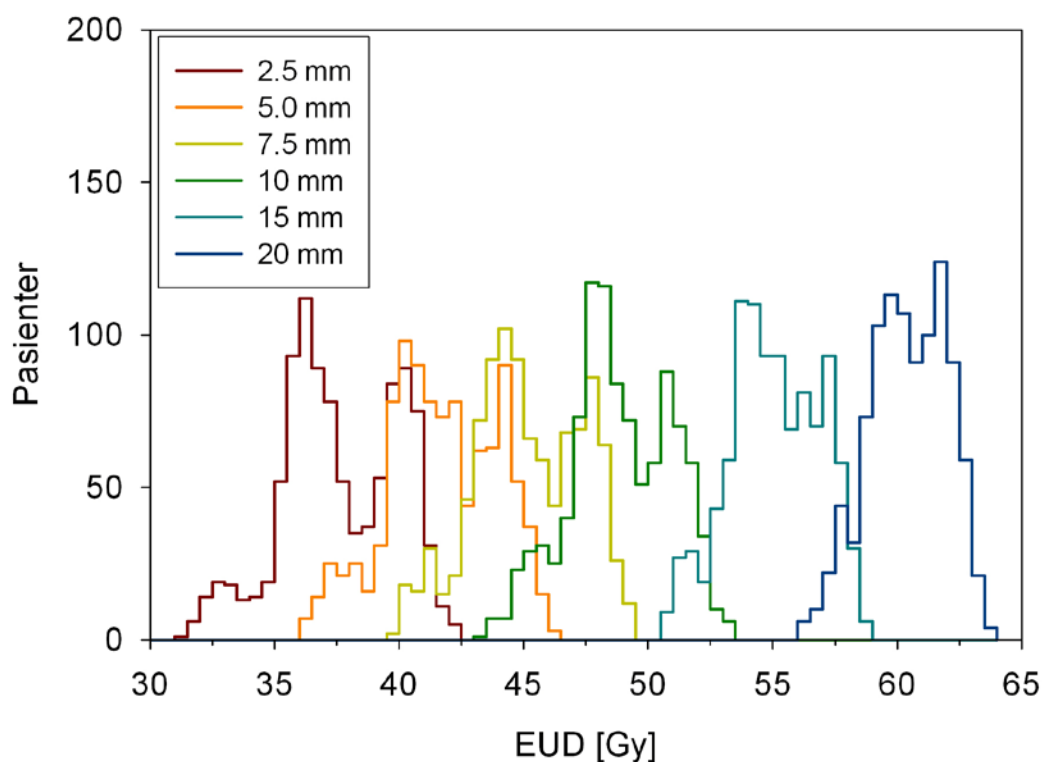
Gjennomsnittlig EUD for alle simulerte korreksjoner og marginer er oppsummert i tabell 4.7. En ser at ved å benytte beinmatching for å korrigere posisjoneringsfeil økte EUD til CTV1 for alle marginer, men kun betydelig for de tre laveste marginene. Ved korreksjon der pasienten

foran hver fraksjon flyttes etter prostataposisjonen, øker EUD for de to laveste marginene ytterligere. For 7.5 mm og 10 mm margin var forskjellen mellom beinkorreksjon og prostatakorreksjon liten.

Tabell 4.7: Gjennomsnittlig EUD til CTV1 for alle simulerte korreksjoner og marginer.

Margin [mm]	<u>EUD til CTV1 [Gy]</u>		
	Ingen korreksjon	Beinkorreksjon	Prostatakorreksjon
2.5	64.4	65.4	69.4
5.0	71.5	72.4	73.4
7.5	73.5	73.8	74.0
10.0	74.0	74.1	74.0
15.0	74.0	74.1	
20.0	74.1		

I figur 4.42 ser en hvordan EUD til blære fordeles over pasientpopulasjonen ved behandlingssimuleringer uten noen form for korreksjon. En ser at det er en klar økning i EUD når marginene øker, og at økningen i EUD er større enn det var for målvolumet. Figuren viser også at bredden på fordelingene minker ved høyere margin, slik som for målvolumet. Tabell 4.8 viser gjennomsnittlig EUD for pasientpopulasjonen, varierende med margin og korreksjonsstrategi. Resultatene viser at de forskjellige gradene av korreksjon har liten effekt på EUD til blære.



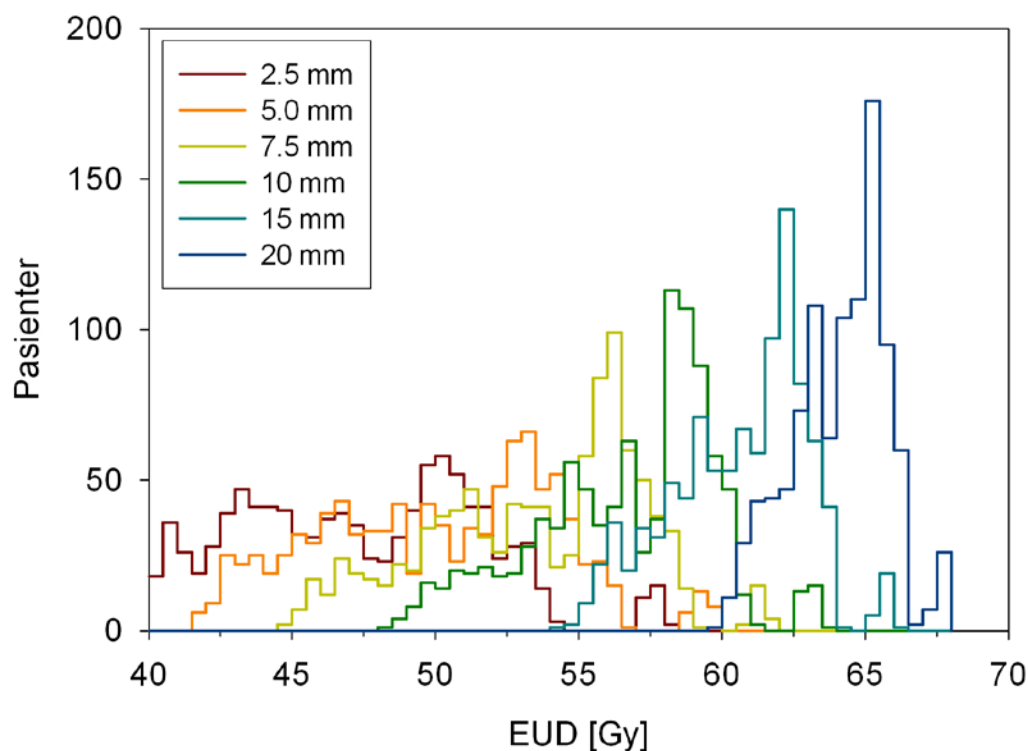
Figur 4.42: Histogram som viser hvordan EUD til blære fordeles over den simulerte pasientpopulasjonen ved behandlingssimuleringer med forskjellige marginer fra målvolum til feltgrense, for simuleringer uten korreksjon.

Tabell 4.8: Gjennomsnittlig EUD til blære for alle simulerte korreksjonsstrategier og marginer.

Margin [mm]	EUD til blære [Gy]		
	Ingen korreksjon	Beinkorreksjon	Prostatakorreksjon
2.5	37.6	36.8	37.5
5.0	41.7	41.1	41.7
7.5	45.2	44.6	45.2
10.0	48.8	48.3	49.0
15.0	55.1	54.7	
20.0	60.4		

Figur 4.43 viser EUD til rektum fordelt over pasientpopulasjonen, funnet ved simuleringen av behandlinger uten korreksjon av pasientposisjon. En ser at EUD til rektum øker klart ved økende margin, men i noe mindre grad enn for blære. Det er også for rektum en stor

interpasientvariasjon i EUD som avtar noe med økende margin. Fra tabell 4.9 ser en at EUD til rektum øker ved beinkorreksjon i forhold til ingen korreksjon. Prostatakorreksjon ga en ytterligere økning av EUD til rektum.



Figur 4.43: Histogram som viser hvordan EUD til rektum fordeles over den simulerte pasientpopulasjonen for behandlingssimuleringer med forskjellige marginer fra målvolum til feltgrense, for strategien ingen korreksjon.

Tabell 4.9: Gjennomsnittlig EUD til rektum for alle simulerte korreksjonsstrategier og marginer.

Margin [mm]	<u>EUD til rektum [Gy]</u>		
	Ingen korreksjon	Beinkorreksjon	Prostatakorreksjon
2.5	47.4	49.4	53.1
5.0	50.1	51.9	55.8
7.5	53.5	55.4	58.2
10.0	56.7	58.3	60.5
15.0	60.6	61.9	
20.0	64.1		

EUD-basert evaluering

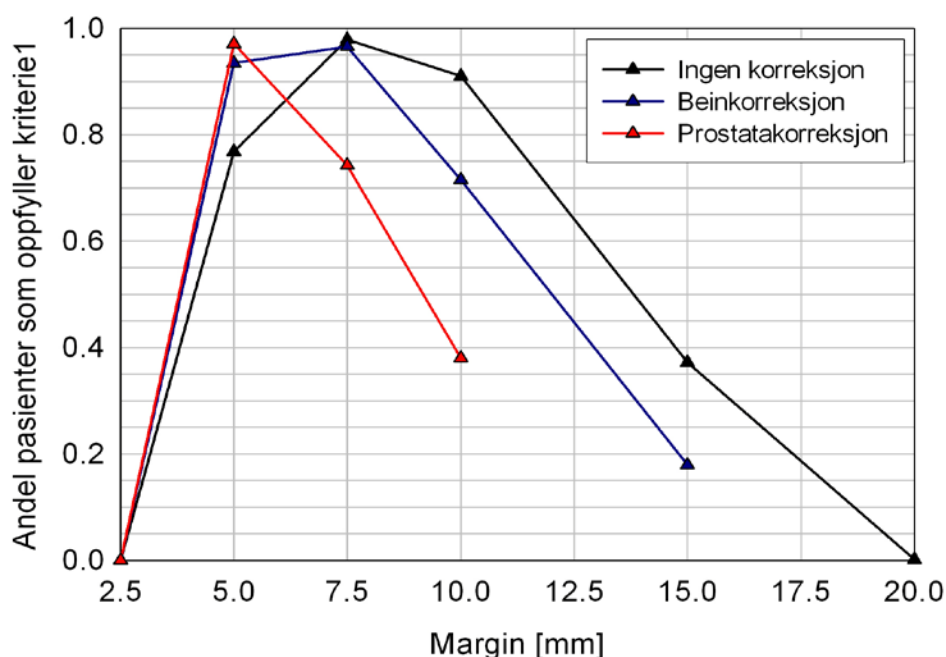
Effekten av strålebehandlingen med en gitt margin kan evalueres ved å se på EUD til målvolum og risikoorgan under ett. EUD-fordelingene for den simulerte pasientpopulasjonen som resultat av behandlingssimuleringene har blitt evaluert opp mot kriteriene definert i tabell 4.10.

Tabell 4.10: EUD-baserte behandlingskriterier.

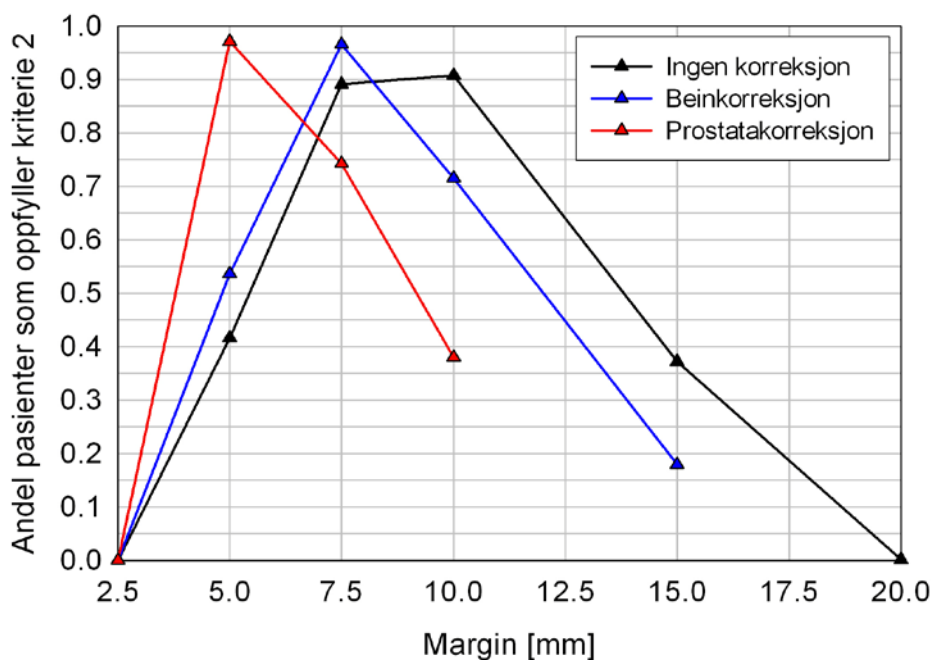
Kriterie 1 $EUD_{CTV1} \geq 70.3 \text{ Gy} \ \& \ EUD_{BLÆRE} < 65 \text{ Gy} \ \& \ EUD_{REKTUM} < 60.0 \text{ Gy}$

Kriterie 2 $EUD_{CTV1} \geq 72.5 \text{ Gy} \ \& \ EUD_{BLÆRE} < 65 \text{ Gy} \ \& \ EUD_{REKTUM} < 60.0 \text{ Gy}$

I kriterie 1 er minste EUD til CTV1 definert som 95 % av den foreskrevne dosen på 74 Gy, i kriterie 2 er minstekravet 98 % av 74 Gy. I begge tilfellene har maksimal EUD til risikoorganene blitt satt til toleransedosen for 5 % komplikasjonssannsynlighet [28]. I figur 4.44 er andelen simulerte pasienter som oppfyller kriterie 1 for de forskjellige korreksjonsstrategiene og strålefeltsmarginene plottet. En ser at andelen øker ved større margin før den går mot null for de største marginene. Figuren viser også at ved ingen korreksjon og beinkorreksjon oppfyller flest pasienter kravet ved 7.5 mm margin, mens prostatakorreksjon ga maksimum ved 5 mm margin. Figur 4.45 viser andelen pasienter som oppfyller kriterie 2. Her er det flest pasienter som oppfyller kravene ved 10 mm, 7.5 mm og 5 mm for henholdsvis ingen korreksjon, beinkorreksjon og prostatakorreksjon. Figurene viser også at resultatet er mest følsomt for varierende strålefeltsmargin ved prostatakorreksjon.



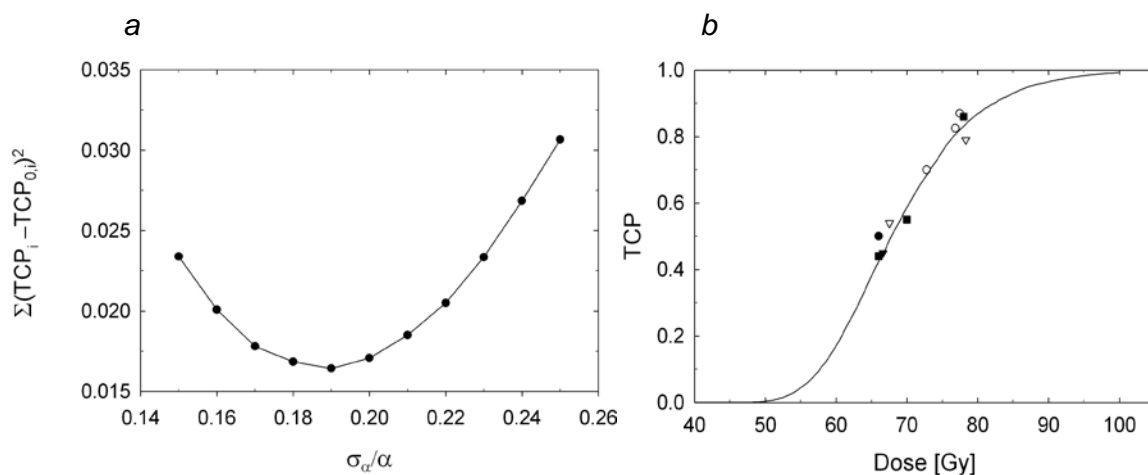
Figur 4.44: Andelen pasienter som oppfyller EUD-kriterie 1 ved behandlings-simulering med de tre forskjellige korreksjonsstrategiene.



Figur 4.45: Andelen pasienter som oppfyller EUD-kriterie 2, ved behandlings-simulering med de tre forskjellige korreksjonsstrategiene.

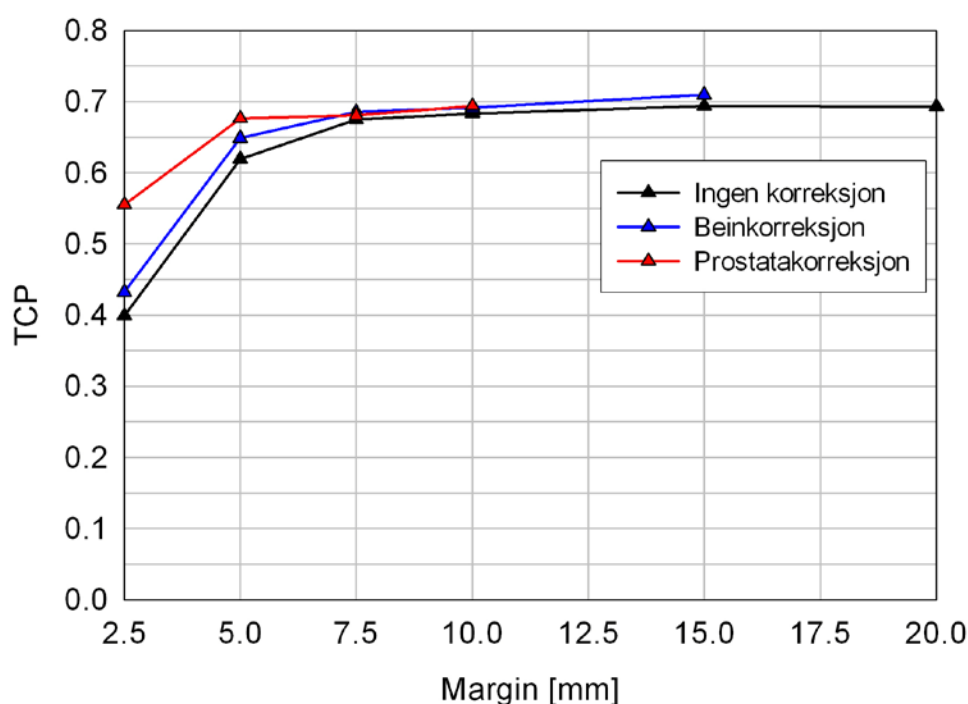
TCP, NTCP og P+

For å kunne se på den biologiske effekten av de simulerte behandlingene på tumor og risikoorgan benyttet vi oss av TCP og NTCP. For TCP måtte modelleringsparameterne bestemmes før modellen kunne anvendes på pasientpopulasjonen. Basert på innledende undersøkelser bestemte vi oss for å bruke følgende parametere fra litteraturen [25]: $\alpha = 0.15 \text{ Gy}^{-1}$, $\alpha/\beta = 3 \text{ Gy}$ og $N_C = 10^7$. Det ble deretter gjort MC-simuleringer for å bestemme σ_α (standardavviket til den cellulære strålefølsomheten for en pasientpopulasjon). Dette ble gjort ved at gjennomsnittlig TCP ved gitte dosefordelinger ble funnet for pasientpopulasjoner simulert med forskjellig σ_α (beskrevet i kapittel 3.5.3). Overensstemmelsen mellom den beregnede TCP og registrerte overlevelsedata [24] ble deretter funnet. I figur 4.46a ser en at den beste overensstemmelsen, d.v.s. den tilpasningen som ga lavest kvadratisk avvik, ble funnet med et relativt standardavvik på 19 %. I figur 4.46b er TCP simulert med dette standardavviket plottet mot de nevnte overlevelsedata.



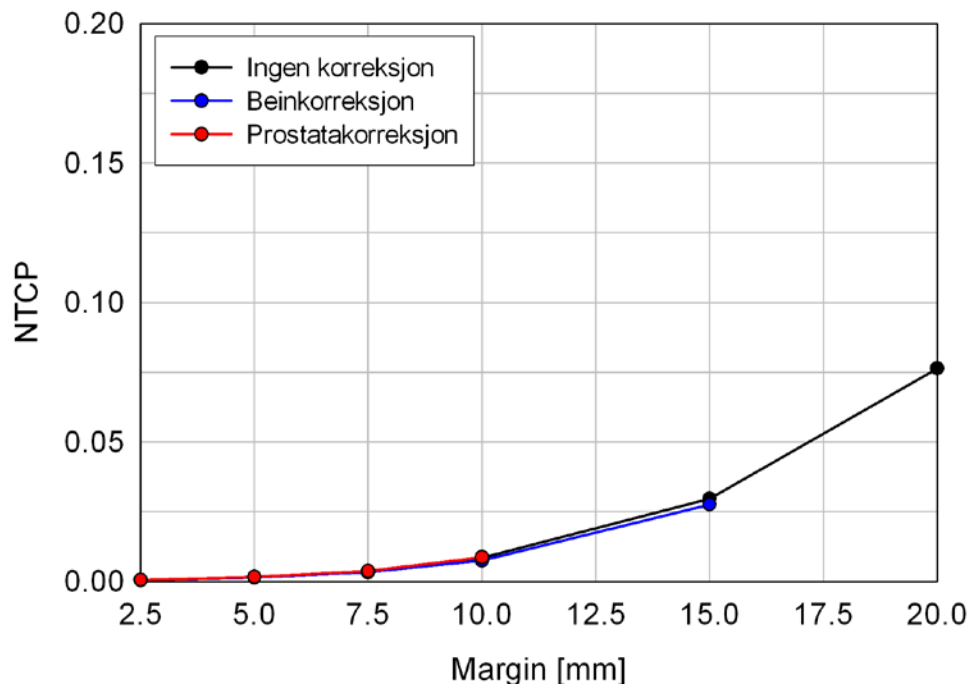
Figur 4.46: TCP beregnet med $\alpha = 0.15 \text{ Gy}^{-1}$, $\alpha/\beta = 3 \text{ Gy}$ og $N_C = 10^7$. (a) Totalt kvadratisk avvik mellom TCP for simulerte pasientpopulasjoner og registrerte overlevelsedata [24] for varierende relativ σ_α . (b) TCP med parametere som i a) for en simulert pasientpopulasjon med $\sigma_\alpha/\alpha = 0.19$ plottet mot de registrerte overlevelsedataene.

I Figur 4.47 er TCP plottet mot margin for den simulerte pasientpopulasjonen med de tre forskjellige korreksjonsstrategiene. Det er størst forskjell mellom de ulike korreksjonene ved den minste marginen, hvor prostatakorreksjon gir ca 15 prosentpoeng høyere TCP enn ingen korreksjon. Ellers ser en at TCP flater ut for marginene fra 7.5 mm og oppover for ingen korreksjon og beinkorreksjon, mens ved prostatakorreksjon flater kurven ut ved 5 mm margin.

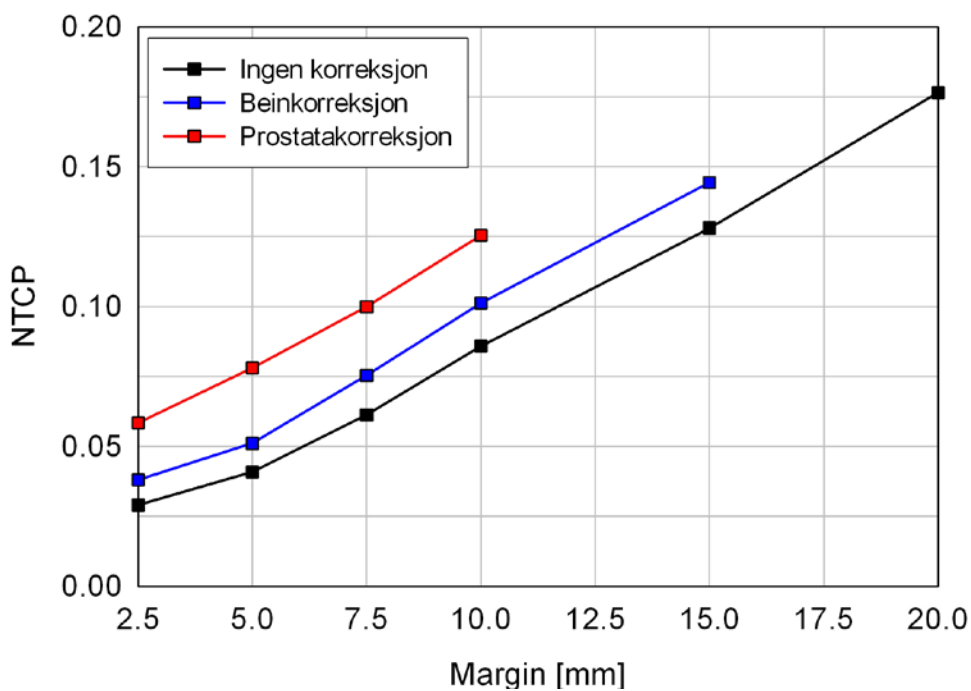


Figur 4.47: Gjennomsnittlig TCP for de simulerte pasientene varierende med strålefeltsmargin og korreksjonsstrategier.

Figur 4.48 viser NTCP til blære for den genererte pasientpopulasjonen ved varierende marginer og korreksjoner. Grafene viser at våre beregninger generelt ga svært lave komplikasjonssannsynligheter for blære, men at den øker med strålefeltsmarginen. Graden av korreksjon virker å ha svært liten på effekt på NTCP til blære. Videre i Figur 4.49 vises NTCP til rektum for tilsvarende simuleringer som for blære. Generelt ser en at komplikasjonssannsynligheten er større enn for blære. Videre ga økte strålefeltsmarginer også økt NTCP for rektum. En ser at NTCP for rektum øker ved beinkorreksjon av pasientoppleggingen, og at prostatakorreksjon ytterligere høyner NTCP. Dette gjenspeiler økningen i gjennomsnittlig EUD til pasientpopulasjonen tidligere funnet for disse korreksjonsstrategiene.

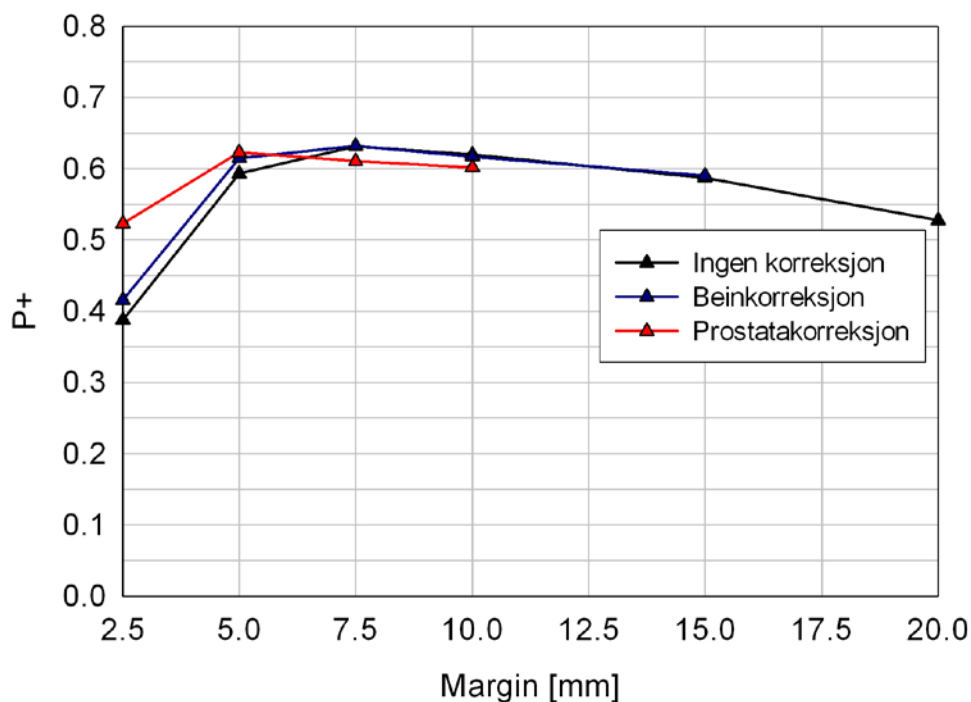


Figur 4.48: NTCP for blære for den simulerte pasientpopulasjonen varierende med strålefeltsmargin og korreksjonsstrategi.



Figur 4.49: NTCP for rektum for den simulerte pasientpopulasjonen varierende med strålefeltsmargin og korreksjonsstrategi.

P_+ er sannsynligheten for komplikasjonsfri tumorkontroll, og er gitt av ligning 2.17. P_+ for de simulerte strålebehandlingene er plottet i figur 4.50. Grafene øker raskt med større strålefeltsmarginer fram til de når maksimum, for så å avta mer gradvis. En ser at forskjellen mellom grafene er størst ved den minste marginen på 2.5 mm, hvor P_+ for prostatakorraksjon er betydelig større enn de to andre. De beste marginene basert på P_+ er 7.5 mm, 7.5 mm og 5 mm for henholdsvis ingen korreksjon, beinkorreksjon og prostatakorraksjon. Den maksimale P_+ ved disse verdiene er relativt lik for de forskjellige korreksjonene, med en verdi like under 0.65.



Figur 4.50: Sannsynligheten for komplikasjonsfri tumorkontroll P_+ for den simulerte pasientpopulasjonen varierende med strålefeltsmargin og korreksjonsstrategi.

5. Diskusjon

5.1 Pasientundersøkelsen

5.1.1 Billedgrunnlaget

Arbeidet i denne oppgaven baserer seg i stor grad på bilder tatt med cone beam CT. Generelt er kontrasten mellom bein og bløtvev i CBCT-bilder god (figur 4.2), mens kontrasten mellom vev og organer er dårligere enn ønsket. Kontrasten i bildene har blitt forbedret ved en reskalering av pikselverdiene, men er fortsatt dårligere enn bilder tatt med en konvensjonell CT (figur 4.1). For flere fraksjoner var billedkvaliteten redusert av sorte flekker rundt prostata, som trolig var forårsaket av bevegelige gasslommer, et kjent problem ved klinisk bruk av kV-CBCT [29, 30]. Det ble også observert konsentriske mørke ringer av ukjent opphav i området rundt de aktuelle organene. De nevnte fenomenene var sammen med den reduserte kontrasten med på vanskeligjøre kartleggingen av pasientens anatomi.

Ved CBCT-avbildning, hvor et kjegleformet stråleknippe sendes mot en stor flatpaneldetektor (figur 2.2), fås mer spredt stråling til detektoren enn for en CT med vifteformet stråleknippe og separate rader av detektorer. Spredt stråling vil minke signal/ støy-forholdet i CBCT-bildene og medføre redusert kontrast i tillegg til å introdusere artefakter. Økt dose eller snittykkelse, eventuelt en kombinasjon av disse, vil redusere effekten av spredt stråling og forbedre billedkvaliteten [31]. Reduksjon av *field of view* (FOV) har også vist seg å forbedre billedkvaliteten ved CBCT-avbildning [29]. Økning av dosen eller minking av FOV lot seg ikke gjøre siden opptakene var gjort i forkant av oppgaven. Disse tiltakene hadde heller ikke vært hensiktsmessige da førstnevnte ville økt dosen til normalvev og sistnevnte fjernet deler av blære eller rektum fra opptaket. Det var heller ikke ønskelig å øke snittykkelsen utover den benyttede på 3 mm, da CBCT-bildene skulle sammenlignes med CT-bilder med 2.5 mm snittykkelse. Fra kvalitative sammenligninger med CBCT-bilder brukt i andre arbeider [29, 30] virker imidlertid kvaliteten på billedgrunnlaget i denne oppgaven å være representativ. En eventuell fantomstudie vil kunne gi en mer kvantitativ vurdering av CBCT-bildene.

5.1.2 Kontroll av pasientinnstilling ved beinmatching

Ved behandling vil pasienten bli posisjonert på behandlingsbenken ved hjelp av flere lasere siktet inn etter tusj- eller tatoveringsmerker på huden. Selv om dette gjøres så nøyaktig som mulig, vil begrensninger i presisjonen til laserne samt bevegelse av huden relativt til indre organer føre til usikkerheter i innstillingen.

Innstillingsavviket ble definert som posisjonen til pasienten ved behandling relativt til posisjonen ved behandlingsplanlegging, og ble funnet ved hjelp av beinmatching. Den relativt høye fotonattenuasjonen i bein gir god kontrast i forhold til omkringliggende vev, og gjør det mulig å segmentere ut bein fra CT- og CBCT-bildene. Segmenteringen ble gjort ved å benytte en terskelverdi for bildeintensiteten til bein. Posisjonen til pasienten relativt til planleggingen ble funnet ved translasjonen som ga best krysskorrelasjon mellom bein segmentert fra behandlingsbildeserien og planleggingsbildeserien. Terskelverdien brukt i segmenteringen vil til en viss grad være med på bestemme resultatet av beinmatchingen og tilfører en usikkerhet i metoden. Illustrasjonene som viser samsvaret mellom de to bildegrunnlagene etter translasjon av CBCT-serien i henhold til maksimal krysskorrelasjon (figur 4.3 og 4.4) ga en kvalitativ indikasjon på at matcheprosedyren fungerte tilfredsstillende. Rotasjoner ble ikke inkludert i prosedyren og er med på å hindre fullstendig match mellom bildene. Tidligere arbeider har funnet små standardavvik for rotasjoner [32, 33], og store rotasjoner antas derfor som usannsynlige. Små rotasjoner kan forekomme, men forventes ikke påvirke resultatene i stor grad.

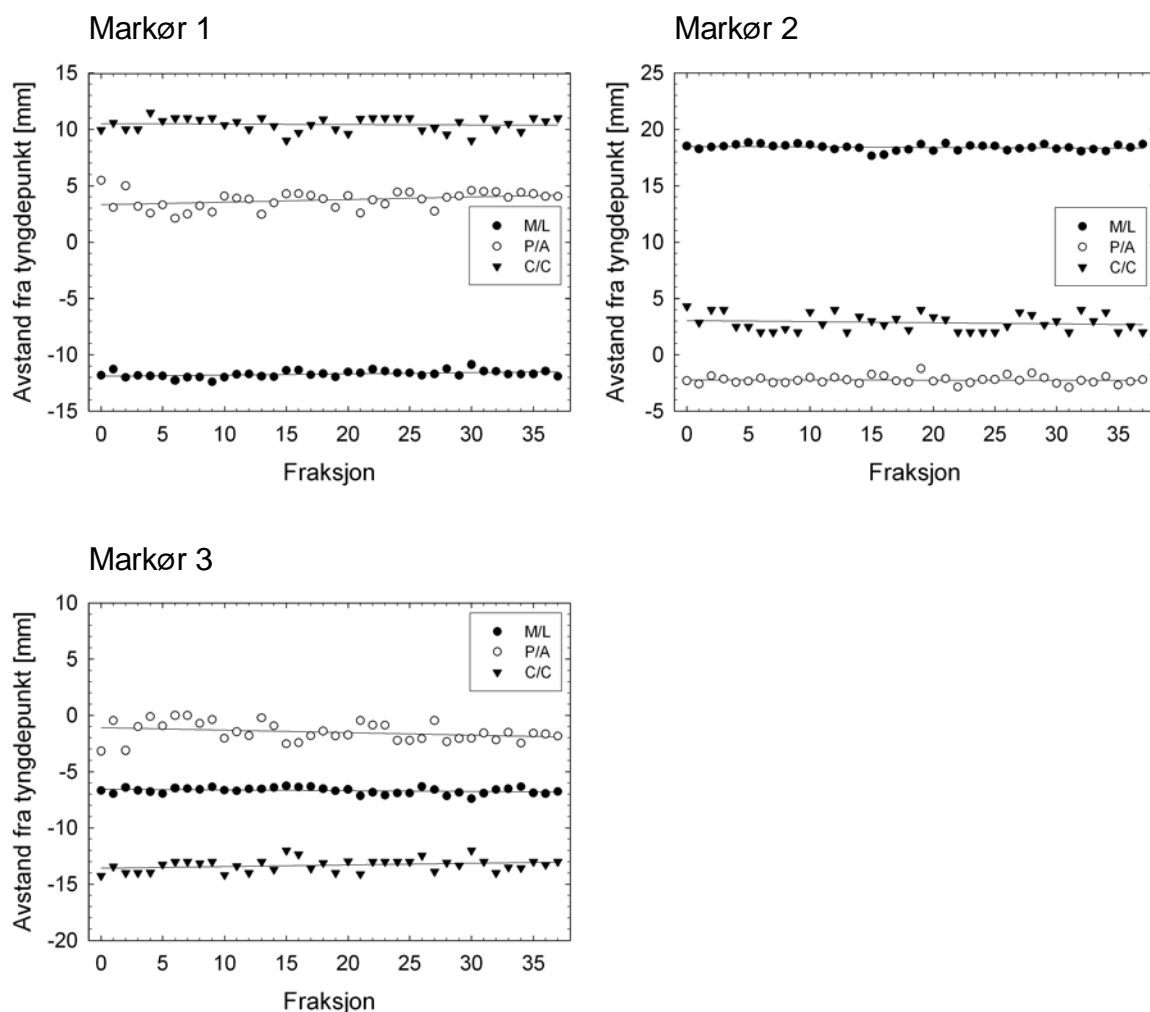
Det systematiske innstillingsavviket, gitt ved gjennomsnittlig forflytning over den fraksjonerte behandlingen, var på 0.4 mm, -0.3 mm og -1.3 mm i henholdsvis M/L-, C/C- og P/A-retning. Det systematiske avviket var altså størst i P/A-retning, og indikerer at pasienten lå med ryggen tettere mot bordet ved behandling enn under det innledende CT-opptaket. Mulige årsaker til dette kan være endring i anatomen ved for eksempel vekttap eller at pasienten var mer anspent ved den første undersøkelsen enn ved de senere behandlingene. Den tilfeldige usikkerheten i pasientinnstillingen, gitt ved ett standardavvik, var på 1.4 mm, 1.3 mm og 2.6 mm i henholdsvis M/L-, C/C- og P/A-retning, og er sammenlignbar med tidligere rapporterte verdier for pasientpopulasjoner [34].

5.1.3 Anatomiske endringer funnet fra CBCT-bilder

Registrering av prostatas bevegelse, volumendring og rotasjon ved markørdeteksjon

Selv med en perfekt innstilling av pasienten i henhold til matching på bein ved hver behandling, vil ikke målvolumet nødvendigvis være i riktig posisjon. Dette skyldes at prostata ikke er statisk, men beveger seg innad i kroppen i løpet av ukene en fraksjonert strålebehandling varer.

Det har blitt utviklet metoder for automatisk å detektere prostata basert på rigide transformasjoner og pikselverdiregistrering [35], som i tidligere arbeider har blitt benyttet for å detektere prostata fra CBCT-opptak [29]. Fordi den aktuelle pasienten hadde markører implantert i prostata ble det her vurdert som mest hensiktsmessig å benytte disse. Markørene ble fremhevet i CT- og CBCT-bildene med et Sobel-kantforsterkningsfilter. Den kvalitative kontrollen av markørdeteksjonen (figur 4.6) indikerer at metoden fungerer tilfredsstillende. Usikkerheten i markørdeteksjonen kan likevel påvirke resultatene i noen grad. Dette ble undersøkt ved å se på avstanden fra de tre markørene til deres felles tyngdepunkt for alle fraksjoner. Det ble gjort en tilpasning til avstandene ved lineær regresjon, der regresjonslinjen er plottet sammen med avstandene i figur 5.1. Residualene, det vil si differansen mellom regresjonslinjen og datapunktene, ble deretter funnet. Usikkerheten i markørdeteksjonen ble så estimert ved standardavviket til residualene i hver retning. Resultatet var en usikkerhet på 0.3 mm, 0.6 mm og 0.6 mm i henholdsvis M/L-, C/L- og P/A-retning. Usikkerheten beregnet her vil foruten feil i selve markørdeteksjonsmetoden, inkludere tilfeldig migrasjon av markørene innad i prostata. Resultatene er sammenlignbare med tidligere undersøkelser ved bruk av en markør-ekstraksjonskjerne (MEK) for deteksjon av markører plassert på huden til pasienten [36, 37], og lik den oppgitt for markører implantert i prostata [38]. Sistnevnte, samt en annen pasientundersøkelse hvor CBCT ble benyttet [39], har karakterisert markørdeteksjon som velegnet for å bestemme prostataposisjon.



Figur 5.1: Avstanden i M/L-, C/C- og P/A-retning fra de tre markørene til deres felles tyngdepunkt med tilhørende regresjonslinjer.

Basert på de detekterte markørposisjonene ble posisjonen, rotasjonen og volumet til prostata beregnet. Den gjennomsnittlige indre forflytningen av prostata i M/L-, C/L- og P/A-retning var på henholdsvis -0.2 mm, 0.9 mm og -3.5 mm (figur 4.9). Det var altså som for pasientposisjoneringen størst systematisk avvik i P/A-retning mot ryggen. Den tilfeldige bevegelsen til prostata, gitt ved ett standardavvik, var henholdsvis 0.4 mm, 1.3 mm og 1.6 mm. Dette er sammenlignbart, men noe mindre enn prostatabevegelsen funnet i større pasientundersøkelser [40, 41]. Det er ikke sett på bevegelsen til prostata under behandling (intrafraksjonsbevegelse), men tidligere undersøkelser har funnet den til å være mindre enn bevegelsen mellom hver behandling, og konsekvensen i form av behov for ekstra marginer relativt liten [42, 43].

Gjennomsnittlig prostatavolum (GTV1) for alle fraksjoner var 44 cm^3 med et standardavvik på 3 cm^3 (se figur 4.10). Siden volumene er beregnet ut i fra avstanden mellom markørene, vil bevegelse av markørene innad i prostata bidra til variasjonen av volumet. En lineær regresjon av tumorvolumet (estimert fra markørposisjonene) resulterte i en ikke-signifikant krympning av prostata på $0.06 \text{ cm}^3 \pm 0.04 \text{ cm}^3$ per fraksjon. En parameter er her definert signifikant om verdien er større enn to ganger standardavviket. Verdiene funnet for tumorvariasjon- og krympning er sammenlignbar med tilsvarende fra tidligere undersøkelser gjort på større pasientpopulasjoner, hvor deformering av prostata og vesikler ble kategorisert som en sekundær effekt i forhold til prostatabevegelse [44]. Prostata ble behandlet som et rigid legeme i denne oppgaven. Dette antas å være en rimelig approksimasjon med den lave graden av tumorkrympning funnet for denne pasienten.

Rotasjonen til prostata ble funnet fra normalvektoren til planet utspent av markørene. Beregningene viste store utslag for rotasjon om z-aksen hvor standardavviket var på 11 grader (figur 4.11). Rotasjoner av denne størrelse virker usannsynlig, og resultatet antas påvirket av usikkerheter i markørdeteksjonen samt migrasjon av markørene. Beregninger (data ikke vist her) viste at komponenten til normalvektoren langs z-aksen var svært sensitiv for markørposisjon i z-retning, hvor en posisjonsendring på en piksel for en markør kunne endre vinkelen med opptil 20 grader. Dette er en ren geometrisk effekt, hvor liten avstand mellom markørene gjør at små utslag i posisjon kan store utslag i normalvektoren. For å kunne beregne rotasjonen til prostata med lav nok usikkerhet er det derfor viktig at markørene er implantert så langt fra hverandre som mulig i alle retninger. Rotasjonen om x-aksen og y-aksen var langt mindre sensitiv for usikkerhet i markørposisjon, med utslag under 3 grader for posisjonsendringer på en piksel. Rotasjonen funnet om disse aksene med standardavvik på 4 grader og 1 grad for henholdsvis x-aksen og y-aksen var også i godt samsvar med større pasientundersøkelser [40].

Volumendring og tyngdepunktsforflytning for blære og rektum

For blære og rektum ble en utviklet kontureringsrutine i IDL brukt i registreringen av organene for hver fraksjon. Generelt vil konturering gjort på CT-bilder med god kontrast av en trent stråleterapeut være forbundet med en viss usikkerhet [45]. Kontureringen i denne oppgaven er gjort i CBCT-bilder av personer uten erfaring, og vil antagelig innebære større usikkerhet.

For å minimere volumendringene har pasienten fulgt et spise- og drikkeprogram før behandlingen. Det kom allikevel fram at volumene endret seg fra fraksjon til fraksjon, og i større grad for blære enn for rektum (figur 4.12). Gjennomsnittlig blærevolum med ett

standardavvik var $190 \text{ cm}^3 \pm 35 \text{ cm}^3$, tilsvarende for rektum var $160 \text{ cm}^3 \pm 20 \text{ cm}^3$. Variasjonen i volum er noe mindre enn gjennomsnittet funnet i undersøkelser av større pasientpopulasjoner [46, 47]. Fra figur 4.13 ser en at det er tyngdepunktet til blære som flyttes mest i løpet av behandlingen. Forflytningen av tyngdepunktet til blære og rektum vil sannsynligvis være mer et resultat av hvordan volumet endrer form enn en translasjon.

Det ble funnet en liten, men signifikant, lineær sammenheng mellom blærevolum og blærens tyngdepunkt i C/C-retning (data ikke vist). Ved volumøkning ekspanderte altså blæren cranielt, dette antagelig forårsaket at den caudalt er begrenset av blant annet prostata. Tilsvarende ble det ved lineær regresjon funnet en signifikant sammenheng mellom rektumvolum og rektums tyngdepunkt i P/A-retning (data ikke vist). Ved volumøkning ekspanderte altså rektum mest anteriort, noe som kan skyldes at den posteriort begrenses av halebeinet (se figur 4.1).

Sammenheng mellom organvolum og prostataposisjon

Siden prostata ligger inntil blæren og rektum var det naturlig å se etter en eventuell korrelasjon mellom volumene til de to organene og prostataposisjon. Lineær regresjon ga en betydelig signifikant sammenheng mellom rektumvolum og prostataposisjon i P/A-retning, i tillegg til en signifikant, men svak, sammenheng mellom blærevolum og prostataposisjon i M/L-retning (se tabell 4.1). Begge deler er i samsvar med tidligere undersøkelser [40, 41]. En naturlig forklaring på sammenhengen mellom prostataposisjon i P/A-retning og rektumvolum, er at rektum dytter på prostata ved volumøkning. Denne korrelasjonen er med på å forklare den systematiske forflytningen posteriort for prostata, da rektumvolumet var større ved planlegging enn for alle de påfølgende behandlingsfraksjonene (figur 4.12). Den svake korrelasjonen funnet mellom prostataposisjon i C/C-retning og rektumvolum indikerer at rektum kan flytte prostata også i caudal retning.

Ved strålebehandling av prostatakraft har en altså en situasjon hvor blære og rektum endres i form og volum, som igjen vil innvirke på posisjonen til prostata. Volumendringene vil dermed ikke bare ha konsekvenser for dosen til organene, men også for dosen til målvolumet.

5.1.4 Doser til målvolum og risikoorgan

Under en strålebehandling ønsker man å levere en homogen måldose til tumor samtidig som dosen til omkringliggende risikoorgan minimeres, for å maksimere sannsynligheten for kurasjon uten normalvevskomplikasjoner. En benytter da en konformal behandlingsteknikk med bestråling av målvolumet fra flere kanter, som vist for den aktuelle pasienten i figur 4.17. En ser

av figuren at feltene er formet om målvolumet med en ekstra margin som skal kompensere for prostatabevegelse og usikkerheter i pasientoppfølging.

Målvolum

Det ble funnet at selv med marginer på 15 mm mellom målvolum og feltgrense vil prostatabevegelser føre til at dosefordelingen varierer fra fraksjon til fraksjon (figur 4.18, 4.19 , 4.21). Den beregnede dosefordelingen var for enkelte fraksjoner svært forskjellig fra den planlagte. Dette illustrerer noe av begrensingen ved behandlingsplanlegging på bakgrunn av et øyeblikksbilde av pasientens anatomi.

Sammenligner en dosefordelingene i CTV1 for serie 1 (figur 4.18) med serie 2 (figur 4.21), ser en at underdosering forekom ved flere fraksjoner i serie 2. Dette skyldes at feltene formet rundt det større CTV2 i serie 1 virket som en ekstra margin rundt deler av CTV1. Bevegelsen til prostata influerte derfor dosen til CTV1 mindre i serie 1 enn i serie 2.

For alle fraksjoner er frekvenshistogram for dosen beregnet ved ingen korreksjon og beinkorreksjon plottet mot den planlagte dosefordelingen. Figurene 4.19 og 4.21 viser at for CTV1 ga beinkorreksjon lavere interfraksjonsvariasjon i dosefordelingen, i tillegg til at mindre deler av volumet fikk fraksjonsdose lavere enn måldosen. Dette viser at mye av underdoseringen og intrafraksjonsvariasjonen i dose til målvolumet skyldes innstillingsavvik. Ser en på hele behandlingen var EUD til CTV1 veldig nær 74 Gy, uavhengig av korreksjonsstrategi (tabell 4.4). Dette reflekterer at prostatabevegelsen funnet for den analyserte pasienten var lav i forhold til pasientpopulasjonen som den benyttede strålefeltsmarginen er basert på.

Risikoorgan

For å kunne evaluere den biologiske effekten for blære og rektum er en avhengig av å kunne følge dosen til hvert voxel gjennom behandlingen i et volum som endres i form og størrelse. Rektum antas ha en seriell struktur og vil dermed være følsom for høye doser til små volumandeler. I dette tilfellet kan en slik doserekonstruksjon være viktig. For et tenkt risikoorgan med en helt parallell struktur ville det vært tilstrekkelig å summere gjennomsnittsdosene fra hver fraksjon. Dosen til hvert voxel har i denne oppgaven blitt fulgt ved å la et referansevolum bli deformert til det konturerte volumet for hver fraksjon. Deformeringen ble gjort ved en polynomisk warping, hvor koeffisientene til polynomene ble bestemt fra transformasjonen mellom kontrollpunkter i referansevolumet og fraksjonsvolumet. Kvaliteten

på metoden avhenger av at kontrollpunktene representerer de samme anatomiske punktene i referansevolumet og volumet ved behandling. Ideelt sett skulle en trenet radiolog ha markert ut anatomisk identiske punkter i bilder tatt ved hver fraksjon, noe som ville vært svært tidkrevende. Det ble i denne oppgaven valgt 2000 kontrollpunkter i overflaten av blæren ved å strekke radielle linjer ut fra tyngdepunktet. Deformeringen av referanseblæren ble dermed modellert som strekking og krymping langs de radielle linjene.

For rektum, som ikke er et lukket organ slik som blæren, ble det antatt at det ikke var noen strekking eller bevegelse i C/C-retning. Warpingen av referansevolumet til behandlingsvolumet ble således gjort snittvis for rektum, noe som også har blitt gjort i andre modeller for å simulere rektumform [48]. Antagelsen om ingen bevegelse av rektum i C/C-retning er logisk caudalt, der rektum ender i anus. I craniell retning vil det være rom for noe mer bevegelse, og antagelsen om et fast slutt punkt er ikke like naturlig. Antall kontrollpunkter i blære og rektum og fordelingen av dem ble variert for å finne settet som ga den beste transformasjonen. Det ble benyttet polynomer av første grad til å beskrive transformasjonen mellom volumene, men polynomer av høyere grad bør testes i et eventuelt videre arbeid.

Andre ikke-lineære teknikker som *thin-plate splines* har blitt brukt til å følge dosen til hvert voxel for et volum i endring [49], men også denne er avhengig av gode anatomiske kontrollpunkter. Bildene av warped dosefordelinger i referansevolumene til blære og rektum (figur 4.24, 4.25 og 4.30, 4.31) viser uansett en fornuftig transformering av dosefordelingen.

For dosefordelingen i blæren ble det funnet størst variasjon mellom fraksjonene ved de laveste dosene (figur 4.27 og 4.28). Dette kan knyttes til at blæren ved økt fylning ekspanderte cranielt og dermed bort fra strålefeltet. Delen av blæren som var utenfor feltet har dermed variert med volumet, og gitt store interfraksjonsvariasjoner for de laveste dosene. En ser også at de mindre strålefeltene i serie 2 gir lave doser for større deler av blæren. Ellers viser figurene at de forskjellige korreksjonene ikke har stor innvirkning på dosefordelingen i blæren. Dette kommer også fram av EUD beregnet for hele behandlingen, hvor det kun er 0.4 Gy mellom beinkorreksjon med lavest EUD på 53.0 Gy og prostatakorreksjon med høyest EUD på 53.4 Gy (tabell 4.5).

For rektum er de største interfraksjonsvariasjonene i doseområdene rundt 1 Gy og 2 Gy (figur 4.33 og 4.34). Dette kan, som for blære, skyldes varierende fylningsgrad. Grovt sett kan en si at delen av rektum som inkluderes av forfeltet og bakfeltet vil motta fraksjonsdoser rundt 1 Gy, mens delene inkludert av alle fire felt vil få en dose rundt 2 Gy. Det ble vist at en volumøkning i rektum førte til ekspansjon hovedsakelig anteriort, altså mot målvolumet og sentrum av dosefeltet. Konsekvensen av volumendringer kan da være at deler av rektum

beveger seg mellom de nevnte områdene med doser rundt 1 Gy og 2 Gy, og gir de observerte interfraksjonsvariasjonene i dose. En ser videre at de mindre feltene benyttet i serie 2 lar deler av rektum kommer utenfor alle felt, slik at minstedosen faller betydelig i forhold til serie 1. Sammenligner en de forskjellige strategiene, ser en at korreksjon for prostataposisjon gir en noe høyere dose til rektum og markant mindre interfraksjonsvariasjon i dosefordelingen. Dette kan sees i lys av den tidligere nevnte signifikante korrelasjonen mellom prostataposisjon og rektumvolum. En forflytning av pasienten i henhold til prostatas beliggenhet vil da også til en viss grad innebære en forflytning i henhold til rektums beliggenhet, som fører til at dosen til rektum fordeles mer likt for hver fraksjon. Innvirkingen av prostatakorreksjon på totaldosen til rektum kommer fram i figur 4.35, hvor en ser at andelen av rektum som får en høy dose på over 65 Gy øker i forhold til de to andre korreksjonsstrategiene. EUD til rektum ved de forskjellige korreksjonene er vist i tabell 4.6, og beregningene viser at prostatakorreksjonen gir 5 Gy høyere EUD i forhold til ingen korreksjon. Den store økningen i EUD skyldes, i tillegg til høyere fraksjonsdoser, at mindre variasjon mellom fraksjoner gir en høyere maksimaldose. Da rektum regnes som et serielt organ, vil de høye dosene vektes mest og dermed gi høyere EUD. Tabellen viser også at den største EUD til rektum er den beregnet fra planleggingsbildet. Dette skyldes dels det store rektumvolumet til denne pasienten ved planlegging, og dels at den planlagte totaldosen forutsetter at samme voxler får samme dose hver gang slik at maksimumsdosen til volumet blir høyt. En kan altså argumentere for at med et serielt strukturert organ som rektum, vil de anatomiske endringene i løpet av behandlingen være en fordel. Dette siden endringene fører til en mer utjevnet dosefordeling med påfølgende lavere EUD.

Det bemerkes at dosene beregnet her for behandling med beinkorreksjon og prostatakorreksjon baserte seg på dosefordelingen eksportert fra MasterPlan konstruert i den opprinnelige behandlingsplanleggingen. I realiteten ville dosefordelingen inne i pasienten vært litt forskjellig for hver fraksjon, på grunn av at anatomien endrer seg. Den totale dosimetriske effekten av dette over en fraksjonert behandling antas imidlertid ikke være stor. Videre ville en reell bestråling med disse korreksjonsstrategiene antageligvis blitt gjort med mindre strålefeltsmarginer, da usikkerheten i prostataposisjon hadde vært mindre. Således ville dosen til blære og rektum ved disse korreksjonene sannsynligvis vært lavere enn ved de tenkte situasjonene presentert ovenfor.

5.2 Simuleringer

5.2.1 Feltkonstruksjon og doseberegning

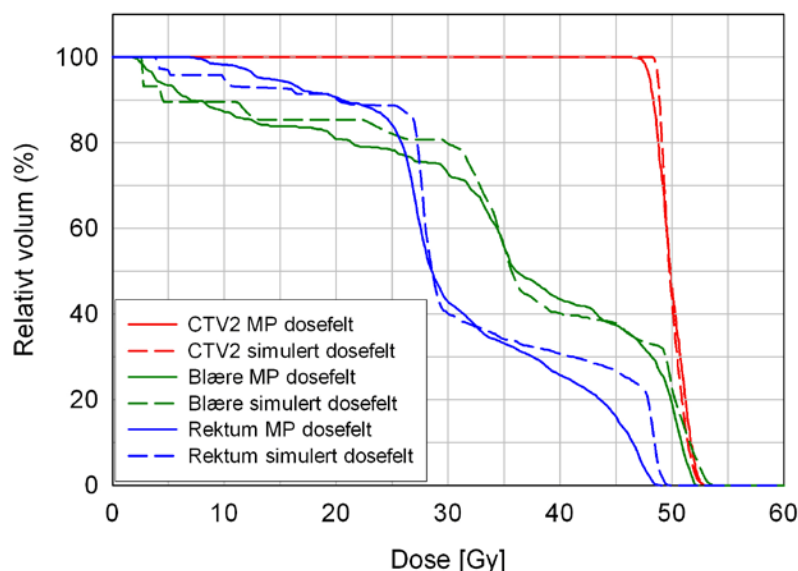
For å kunne simulere behandlinger med forskjellige strålefeltsmarginer ble det konstruert felt med varierende margin rundt målvolumet. Figur 4.36 gir en visuell kontroll på at rutinene utviklet for å forme feltene omkring målvolumet fungerte tilfredsstillende. Det ble implementert en ‘ute av felt’ (*out of field*) MLC konfigurasjon med 1 cm tykke blader, hvor feltgrensen bestemte den minste avstanden fra tuppen av bladene til målvolumet.

Energifluensen til feltene ble konvoluert med en anisotrop tredimensjonal kjerne for å modellere dosefordelingen gitt av fotonfeltet. Dybdedosekurven til et konstruert felt er sammenlignet med målte dybdedosedata (figur 4.37), og viser god overensstemmelse i den fallende delen av kurven. Det er større forskjeller i build-up-fasen av dybdedosekurven, hvor den modellerte dosen øker raskere og har en mer markert topp enn de målte data. Noe av forskjellen skyldes at simuleringene antar et ideelt monoenergetisk felt mens det for et reelt felt alltid vil være en viss variasjon i energien til fotonene. Da avstanden fra hud til dosemaksimum avhenger av energien, vil en polyenergetisk stråle gi en mindre definert topp i dybdedosekurven. I tillegg er konvolusjonskjernen optimalisert med tanke på avstanden hud-dosemaksimum, og ikke på formen i build-up-fasen. Avviket for det modellerte dosefeltet i begynnelsen av dybdedosekurven antas ikke å ha hatt stor innvirkning på dosen til de aktuelle organene og målvolumet, da disse hovedsakelig ligger lengre inn i kroppen. I mangel av gode kalibreringsdata som anga bredden på penumbra, ble det implementert en 4 mm penumbra ved å la konvolusjonskjernen ha et standardavvik på 2.5 mm lateralt fra strålen. Dette er noe mindre enn standardavviket benyttet i andre arbeid som det senere er sammenlignet med [50, 51].

Videre er divergensen til strålefeltene innover i pasienten ikke blitt inkludert i feltkonstruksjonen, og det har heller ikke blitt korrigert for heterogeniteter innad i pasienten. Heterogeniteter innebærer her hovedsakelig ulik tetthet mellom forskjellige strukturer i pasienten som bløtvev, organer og bein. Tetthetsforskjellen vil igjen ha konsekvenser for attenuasjonen av primærfotonene samt energiavsetningen til sekundærelektronene. De simulerte feltene inkluderte heller ikke kiler eller ekstra segmenter for sidefeltene. Dette benyttes ved reelle behandlinger, for å minke dosegradienten over målvolumet i P/A-retning forårsaket av at forfeltet vektet høyere enn bakfeltet.

I figur 5.2 er dosevolumhistogrammene til blære, rektum og CTV1 beregnet i MasterPlan (ved Collapsed Cone algoritmen) sammenlignet med tilsvarende DVH beregnet ved

konstruerte felt benyttet i behandlingssimuleringene. Det er i begge tilfeller blitt benyttet en fire-felts teknikk med isotrope marginer på 10 mm fra målvolumet (CTV2) til feltgrensen. En ser at dosefordelingene i målvolumet er svært lik for det simulerte dosefeltet, men med en noe mer homogen fordeling fra det modellerte dosefeltet. For blære og rektum avviker dosefordelingene noe mer, blant annet ved at det modellerte dosefeltet gir større deler av rektum høye doser over 50 Gy enn tilfellet er for den MP-beregnete dosen. Forskjellene mellom dosefordelingene skyldes sannsynligvis at feltene i MP tar hensyn til strålefeltsdivergens samt at doseberegningen gjennom Collapsed Cone algoritmen tar hensyn til heterogeniteter innover i pasienten. Begrensninger i den gaussiske konvolusjonskjernen benyttet for å modellere doseavsetningen vil også lede til avvik fra dosefordelingene fra MP. Dosefordelingene beregnet i denne oppgaven ble imidlertid vurdert som klinisk realistiske, med standardavvik i dosen til CTV1 fra de simulerte feltene på under 2 %.



Figur 5.2: Kumulativt DVH til målvolum (CTV2) og risikoorgan beregnet i MP (med Collapsed Cone algoritmen) og i behandlingssimuleringene. Det er i begge tilfeller benyttet samme 4-felts teknikk med 10 mm margin fra målvolum til feltgrense.

5.2.2 Behandlingssimulering

For å se på effekten av endrede marginer for de forskjellige korreksjonsstrategiene burde en ideelt sett analysert en større populasjon på opptil 100 pasienter. Siden det kun forelå CBCT-opptak fra behandlingen av et begrenset antall pasienter, ble det derfor simulert et pasientgrunnlag på 1000 pasienter ved å benytte tilfeldig sampling med tilbakelegging.

Utvalgsrommet bestod av de 38 anatomiske sett funnet for den analyserte pasienten, hvert bestående av prostataposisjon samt blære- og rektumform. Variasjonene i pasientopplegging og risikoorganvolum samt prostatabevegelse funnet for den analyserte pasienten, vil forplante seg til simuleringsresultatene.

Systematiske feil i pasientinnstilling og tumorbevegelse ble implementert i simuleringene ved at hver simulerte pasient fikk strålefeltene formet etter et tilfeldig planleggingsgrunnlag. Tilsvarende tilfeldige feil ble simulert ved at det for hver fraksjon ble trukket en tilfeldig behandlingssituasjon, bestående av prostataposisjon og risikoorganform. Systematiske feil vil bli gjentatt for hver fraksjon og har derfor større konsekvenser for utfallet av behandlingen enn tilfeldige feil. For den simulerte situasjonen med beinkorreksjon vil systematiske og tilfeldige avvik i pasientinnstillingen være korrigert bort. For behandlinger simulert med prostatakorreksjon vil feilposisjonering grunnet prostatabevegelse også bli eliminert.

Dosen til alle voxler i målvolum, blære og rektum ble fulgt fra fraksjon til fraksjon for alle simulerte pasienter. For blære og rektum ble den tidligere diskuterte metoden basert på polynomisk warping implementert i simuleringene. Variasjonen av form og volum disse organene gjennomgår i løpet av en behandling kunne dermed inkluderes i simuleringene.

Det ble satt noen begrensninger på simuleringene for å minke kompleksiteten og beregningstiden. Rotasjoner av prostata ble ikke inkludert i simuleringene. Effekten av rotasjoner vil avhenge av formen på målvolumet samt marginen til strålefeltet. Tidligere arbeid har vist at for populasjonsbaserte beregninger vil rotasjoner ha en relativt liten effekt på TCP, men en noe større innvirkning for EUD [50]. Videre ble det ikke simulert intrafraksjonsbevegelse av prostata, da effekten med hensyn på marginer antas være liten [42, 43]. Til sist ble det kun simulert isotrope marginer rundt målvolumet, men anisotrope marginer kan inkluderes i eventuelt videre arbeid ved hjelp av de allerede utviklede rutinene for feltforming.

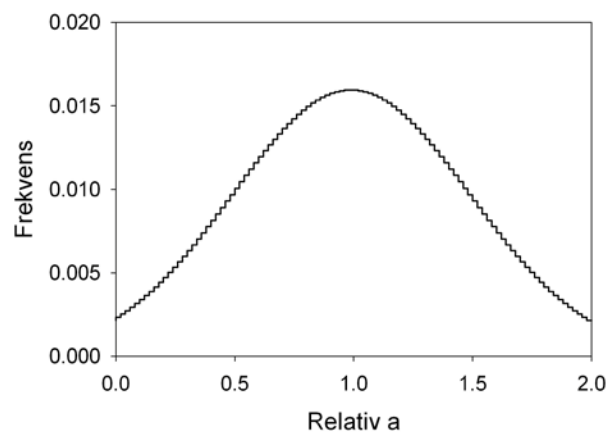
Usikkerheter knyttet til konturering av tumor og målvolum ble inkludert ved å konvoluere dosematrisen med en gaussisk kjerne i tre dimensjoner. Det ble for enkelhets skyld brukt et isotropt standardavvik på 3 mm i konvolusjonskjernen. Verdien er basert på erfaring med inntegning på Radiumhospitalet, og er litt større enn publiserte data for prostata [45]. Konvolusjon av dosematrisen regnes som en realistisk tilnærming til tilfeldige feil ved en fraksjonert behandling [52], og har blitt benyttet i andre arbeid [50, 51]. Konvolusjonen gjør at overgangen mellom høy og lav dose blir mindre definert, og blir i denne oppgaven også vurdert som en god tilnærming til det systematiske avviket kontureringsfeil innebærer.

5.2.3 Biologisk evaluering av behandlingssimuleringen

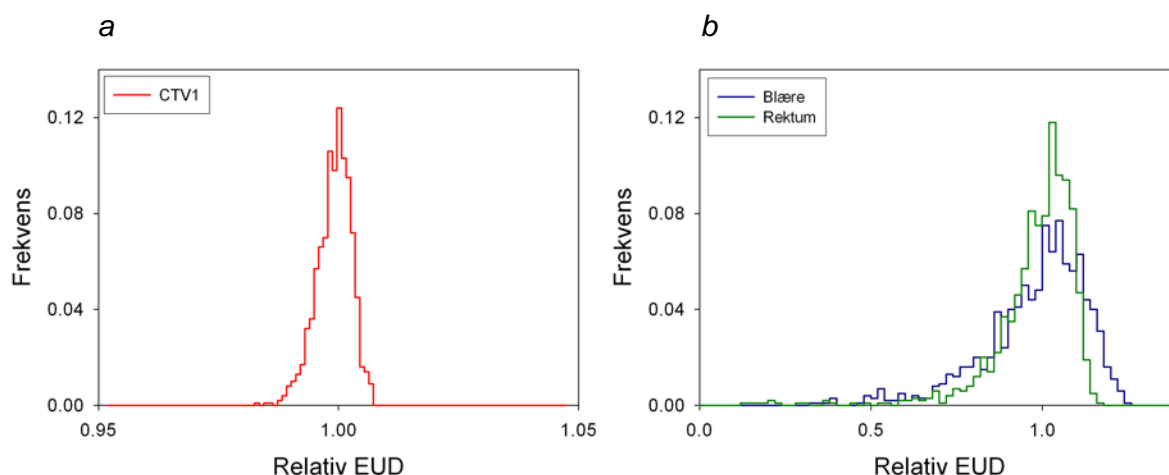
For å evaluere den biologiske effekten av marginendring og forskjellige korreksjons-strategier, ble det sett på EUD til målvolume, blære og rektum samt TCP og NTCP for henholdsvis målvolume og risikoorgan.

EUD

EUD er beregnet fra ligning 2.9. Det er knyttet relativt store usikkerheter i de forskjellige toleransedosene som ligger til grunn for beregningen av a -verdien. Rektum er sagt å være et fullstendig serielt organ uten noen form for volumeffekt [28], hvilket betyr at a bør være uendelig. Dette ansees være urealistisk og en a -verdi på 10 ble valgt [23]. Usikkerheter i de benyttede a -verdier gir usikkerhet i EUD. Ved MC simulering ble konsekvensene av en 50 % usikkerhet i a -parameteren undersøkt for utvalgte resultater (7.5 mm strålefeltsmargin og ingen korreksjon). Resultatene (plottet i figur 5.3 og 5.4) viste at 50 % usikkerhet i parameteren a ga en usikkerhet i EUD til målvolume, blære og rektum på henholdsvis 0.4 %, 15 % og 13 %. For målvolume var altså EUD svært lite sensitiv for usikkerheter i a , noe som er i samsvar med tidligere undersøkelser [21]. For blære og rektum var den relative usikkerheten i EUD større enn for målvolume, men fortsatt liten i forhold til usikkerheten i a . Den større usikkerheten i EUD til blære og rektum i forhold til målvolume antas skyldes den mindre homogene dosefordelingen i disse volumene.



Figur 5.3: Den relative usikkerhetsfordelingen av parameteren a (a/\bar{a}) ved et standardavvik på 50 %.



Figur 5.4: Den relative usikkerhetsfordelingen i EUD (EUD/\overline{EUD}) for henholdsvis CTV1 (a) og blære og rektum (b), ved den gitte relative usikkerheten i parameteren a og doser fra simulerte strålefelt med 7.5 mm margin.

For å analysere resultatene av behandlingssimuleringene ble det sett på hvordan EUD til CTV1, blære og rektum fordelte seg over pasientpopulasjonen (figur 4.41 til 4.43). Bredden på fordelingene innad for samme strålefeltmargin viser at simuleringene gir store interpasientvariasjoner i EUD. Noen simuleringer har gitt behandlinger hvor det ved mange fraksjoner er store avvik i prostataposisjon relativt til posisjon ved planlegging. Dette innebærer at deler av målvolumet får lav dose, hvilket gir en relativt stor reduksjon i EUD. Tilsvarende vil simuleringer med prostataposisjon nær planleggingsposisjonen for mange fraksjoner gi en høy EUD til målvolumet. For blære og rektum har interpasientvariasjoner oppstått ved at organene er innenfor strålefeltene i forskjellig grad i løpet av en behandling. Hvor mye av blære og rektum som dekkes av strålefeltene vil, som tidligere diskutert, avhenge av deres volum. Posisjonen til prostata ved planlegging vil også påvirke dosen til risikoorganene, for eksempel vil felt formet etter prostata i en mer posterior posisjon enn gjennomsnittlig gi høyere doser til rektum. Generelt er graden av interpasientvariasjon i behandlingssimuleringene en refleksjon av interfraksjonsvariasjon funnet hos den analyserte pasienten. Det bemerkes at variasjonen i EUD for pasientpopulasjonen kun skyldes geometriske og anatomiske endringer, og ikke variasjon i biologiske parametere. Det er ikke utenkelig at en reell pasientpopulasjon ville vist tilsvarende variasjoner i EUD.

Simuleringene viste at ved å øke marginen ble EUD til målvolumet høyere i tillegg til at bredden på fordelingen ble mindre. Med større margin rundt målvolumet ved planlegging, vil

forflytninger under behandlingen ha mindre konsekvenser for dosen. Den gjennomsnittlige EUD til målvolumet for alle pasienter blir da større og interpasientvariasjonen mindre. En naturlig, men uønsket, konsekvens av større marginer er at EUD til blære og rektum ser ut til å øke i større grad enn for målvolumet. Dette er en konsekvens av at større andel av risikoorganene befinner seg innenfor strålefeltene ved større marginer.

For å kvantifisere forskjellene i EUD mellom ulike marginer og korreksjonsstrategier ble gjennomsnittsverdien for alle simulerte behandlinger beregnet (tabell 4.7 til 4.9). Beinkorreksjon ga en relativt stor økning i EUD til målvolumet i forhold til ingen korreksjon for de minste marginene. For marginer på 2.5 og 5 mm var økningen på henholdsvis 1.0 og 0.9 Gy. For 7.5 mm margin var forskjellen på i EUD betydelig mindre (0.3 Gy), og ved de to største marginene var forskjellen minimal. Ved prostatakorreksjon økte EUD til målvolumet ytterligere ved marginer mellom 2.5 og 7.5 mm, og klart mest med en økning på 4 Gy i forhold til beinkorreksjon for den minste marginen. Selv om prostatakorreksjon ga en betydelig økning i EUD til målvolumet ved 2.5 mm margin, var den totale EUD på bare 69.4 Gy. Dette kan forklares at selv med en ideell posisjonering vil en margin på kun 2.5 mm gjøre at de ytterste delene av målvolumet havner i penumbraområdet hvor dosen er lavere enn 74 Gy. Konvolusjonen av dosematrisen vil være med på å smøre penumbraen ytterligere ut, og forsterker dermed den nevnte effekten. Generelt var effekten av korrigeringsene størst ved de laveste marginene, hvilket skyldes at feilinnstilling har større konsekvenser for dosen ved små strålefeltmarginer.

For blære ga simuleringene liten forskjell i EUD ved de forskjellige korreksjonsstrategiene. Dette kan ha sammenheng med at det ikke ble funnet noen signifikant korrelasjon mellom prostataposisjon og blærevolum. For rektum derimot resulterte prostatakorreksjon i en klar økning i EUD i forhold til de to andre korreksjonsstrategiene (tabell 4.9). Størst var differansen ved de to minste marginene, hvor denne strategien ga 5.7 Gy høyere EUD enn ved ingen korreksjon. Den økte dosen til rektum skyldes den nevnte korrelasjonen mellom prostataposisjon og rektumvolum.

Som et verktøy til å evaluere strålefeltmarginene med hensyn på både målvolum og risikoorgan, ble andelen av pasientene som oppfylte kriterier basert på EUD til målvolum, blære og rektum plottet (figur 4.44 og 4.45). For blære og rektum ble maksimalkrav for EUD definert ved toleransedosen for 5 % komplikasjonssannsynlighet [28]. Disse kravene ble kombinert med to minimumskrav for EUD til målvolum satt til 95 % og 98 % av den foreskrevne dosen på 74 Gy. En ser at andelen som oppfyller alle krav starter lavt, når deretter en markert topp, for så å falle igjen ved ytterligere marginøkning. Den lave andelen for de minste marginene skyldes at få

pasienter får høy nok EUD til målvolume. Fallet til kurven ved de største marginene skyldes at færre pasienter fikk EUD til risikoorganene lavere enn toleransedosen, og da spesielt til rektum. Toppen på kurvene vil representere den beste marginen med hensyn på de definerte kravene. Om en ser på kravet som inkluderer minimum 98 % EUD til målvolume, er beste margin ved ingen korreksjon, beinkorreksjon og prostatakorreksjon på henholdsvis 10 mm, 7.5 mm og 5 mm. Figuren viser også at den maksimale pasientandelen er større ved beinkorreksjon og prostatakorreksjon, enn ved ingen korreksjon. Det kom også fram at økt grad av korreksjon, da spesielt prostatakorreksjon, ga et smalere vindu av marginer hvor andelen pasienter som oppfylte kravene var høy. Dette skyldes i hovedsak den tidligere nevnte effekten av økt EUD til rektum ved prostatakorreksjon. Hvilke marginer som vurderes best vil avhenge av kravene satt for EUD til målvolume og risikoorgan. Dette kan tenkes være et nyttig verktøy for legen hvor han/hun kan bestemme grenser for EUD og se hvilken effekt det har for marginene.

TCP, NTCP og P_+

TCP vil foruten dosefordelingen i tumor, avhenge av de radiobiologiske parameterne α og N_c , samt forholdet α/β . I denne oppgaven ble verdiene $\alpha = 0.15$, $\alpha/\beta = 3$ og $N_c = 10^7$ [25], valgt på bakgrunn av innledende undersøkelser av TCP mot en oversikt over historiske overlevelseshdata [24]. For prostata er disse parameterne omdiskutert og forskjellige verdier har blitt publisert [24-26]. Det antas ikke at sentrale resultater i denne oppgave ville vært annerledes med andre radiobiologiske parametere. Dette begrunnes med at disse resultatene, i tillegg til EUD baserte kriterier, i hovedsak baserer seg på relative forskjeller i TCP og NTCP mellom behandlinger med forskjellig margin og korreksjonsstrategi, og ikke på absolutte verdier.

Det ble benyttet en relativ interpasientvariasjon i strålefølsomhet (σ_α/α) på 19% i beregningen av TCP for pasientpopulasjonen. Standardavviket σ_α ble bestemt ved minimering av det totale kvadratiske avviket mellom TCP beregnet for en MC simulert pasientpopulasjon og de tidligere nevnte overlevelseshdata.

Behandlingssimuleringene viste at TCP øker med størrelsen på marginen (figur 4.47). Økningen er størst fra 2.5 mm til 5 mm margin for så avta og flate ut for de største marginene. Dette er i samsvar med hva som ble funnet for EUD til målvolume, og viser at den økte dosen til målvolume ved større marginer gir seg utslag i høyere TCP.

Sammenligning av de tre forskjellige korreksjonsstrategiene, viser at korrigering for prostataposisjon utgjør en stor forskjell for den minste marginen hvor TCP er mer enn 15 prosentpoeng høyere enn for både beinkorreksjon og ingen korreksjon. Forskjellen mellom korreksjonsstrategiene avtar med større marginer og ved 5 mm margin er TCP ved

prostatakorreksjon ca 5 prosentpoeng høyere enn ved ingen korreksjon. For strålefeltsmarginer på 7.5 mm og oppover ble det funnet minimal forskjell i TCP ved de forskjellige korreksjonsstrategiene. Felles for alle korreksjonsstrategiene er at høyeste oppnådde TCP var på ca 70 %. Med de biologiske parameterne lagt til grunn i disse beregningene, virker det som at en ytterligere økning av TCP krever høyere måldose enn 74 Gy.

NTCP for blære og rektum ble beregnet ved en logistisk funksjon definert i ligning 2.16. Ved en gitt EUD til organet bestemmes NTCP av toleransedosen for 50 % komplikasjonssannsynlighet (EUD_{50}) og parameteren b , som beskriver helningen på dose-responskurven. For blære ble det brukt $EUD_{50}=76$ Gy og $b=11$, og for rektum $EUD_{50}=80$ Gy og $b=7$. Disse verdiene er tatt fra et upublisert arbeid [27], hvor de er beregnet fra publiserte data over toleransedosen til forskjellige organer [28].

Fra behandlingssimuleringene fremkom det at større strålefeltsmarginer ga seg utslag i større komplikasjonssannsynlighet både for blære og rektum (figur 4.48 og 4.49). Generelt er allikevel NTCP til blære svært lav, og under 4 % prosent for alle tilfeller med unntak av den største marginen på 20 mm. De forskjellige korreksjonsstrategiene utgjorde ingen forskjell i NTCP for blære, noe som gjenspeiler at gjennomsnittlig EUD til populasjonen heller ikke var sensitiv for disse. NTCP til rektum er betydelig høyere enn for blære med verdier mellom ca 2.5 % og ca 17.5 %. Dette reflekterer igjen at gjennomsnittlig EUD til rektum ved alle behandlingssimuleringer var betydelig høyere enn for blære. Den observerte effekten av økt EUD til rektum ved prostatakorreksjon, gir seg utslag i høyere NTCP for rektum i forhold til de to andre strategiene.

$P+$, sannsynligheten for komplikasjonsfri tumorkontroll, representerer en objektiv vurdering av behandlingen med tanke på effekt både i målvolument og risikoorgan. I figur 4.50 er $P+$ for den simulerte pasientpopulasjonen plottet for varierende strålefeltsmarginer og korreksjonsstrategier. Verdien $P+$ vil være en direkte konsekvens av TCP beregnet for målvolument og NTCP funnet for risikoorganene (se ligning 2.17), noe som gjorde at $P+$ plottet mot strålefeltsmargin fikk en konveks form. Ved små marginer er lav TCP den begrensende faktoren og gir relativt lav $P+$. Den økte TCP ved større marginer resulterte i en høyere $P+$. Videre økning av marginene ga en større økning i NTCP enn TCP, og forklarer dermed at $P+$ avtok for de største marginene. Toppen på kurven vil representere den beste marginen for den simulerte pasientpopulasjonen med hensyn på $P+$.

Marginene som ga høyest $P+$ var 7.5mm, 7.5 mm og 5 mm for henholdsvis ingen korreksjon, beinkorreksjon og prostatakorreksjon. Som for de rent EUD-baserte kriteriene, viser

også evaluering med P+ at marginene bør være lavere ved prostatakorraksjon enn for de øvrige korreksjonsstrategiene. Nok en gang gjenspeiler dette korrelasjonen mellom rektumvolum og prostataposisjon.

Som for den EUD-baserte evalueringen, ga prostatakorraksjon en relativt stor økning av P+ i forhold til de to andre korreksjonsstrategiene ved den minste marginen på 2.5 mm. Prostatakorraksjon ga her ca 15 prosentpoeng høyere P+ enn ved ingen korreksjon. For de øvrige marginene var forskjellene mellom korreksjonsstrategiene relativt liten. Sammenligner en formen på grafen for de EUD baserte kravene med P+-kurven er sistnevnte mer avrundet. Denne forskjellen indikerer at P+ ikke er like følsom for endrede marginer og korreksjonsstrategier. Årsaken kan være at modellene TCP og NTCP som P+ bygger på, inkluderer interpasientvariasjon i strålefølsomhet. P+-kurven kan således sees på som EUD-kurven konvoluert med en gaussisk kurve over strålefølsomhet. Forskjellene i EUD observert mellom de forskjellige marginene er dermed noe utjevnet når en evaluerer behandlingene med P+.

Sammenligning med gjeldende marginformel

Tidligere arbeid har utledet grenser for marginer mellom CTV og PTV basert på krav om at for minst 90 % av pasientpopulasjonen skal målvolumet ha en minimumsdose større eller lik 95 % av måldosen [51], eller en EUD på minst 98 % av måldosen [50]. Marginene fra CTV til PTV basert på førstnevnte krav er inkludert i protokollen for ekstern stråleterapi av prostatakraft ved Radiumhospitalet [20], og er gitt ved formelen:

$$2.5 \cdot \Sigma + 0.7 \cdot \sigma \quad (5.1)$$

I formel 5.1 er Σ og σ gitt henholdsvis som kvadratrotten til kvadratisk summerte systematiske og tilfeldige feil. De systematiske feilene er utgjort av kontureringsfeil, innstillingsavvik og prostatabevegelse, mens tilfeldige feil inkluderer innstillingsavvik og prostatabevegelse.

Pasientpopulasjonen ble i denne oppgaven simulert ved tilfeldig sampling fra billedsettene til av en pasient. Med dette utvalgsrommet vil verdien for det systematiske og tilfeldige innstillingsavviket være identisk lik det tidligere nevnte tilfeldige innstillingsavviket for den analyserte pasienten. Tilsvarende vil systematisk og tilfeldig prostatabevegelse til pasientpopulasjonen være gitt ved den tilfeldige prostatabevegelsen til analyserte pasienten. Med en anslått isotrop margin fra PTV til feltgrense på 3 mm, vil formel 5.1 gi marginer fra

CTV til feltgrense på 12 mm, 13 mm og 16 mm i henholdsvis M/L-, C/C- og P/A-retning. Disse marginene kan sammenlignes med de isotrope marginene funnet for strategien ingen korreksjon i denne oppgaven på 7.5 mm og 10 mm for henholdsvis P+ og EUD-baserte kriterier. Det bemerkes at sammenligningen ikke er ideell siden forskjellige metoder og kriterier har blitt benyttet i denne oppgaven og i utledningen av ligning 5.1. Resultatene her indikerer allikevel at om en vil inkludere sannsynligheten for skade i risikoorgan i evalueringen av strålefeltsmarginen bør denne reduseres.

5.2.4 Forslag til videre arbeid og simuleringer

Resultatene i denne oppgaven baserer seg på simuleringer gjort over et lite pasientgrunnlag, og er derfor ikke ment som grunnlag for anbefalinger til klinikken. En naturlig del av et videre arbeid vil derfor være å inkludere flere pasienter i pasientgrunnlaget, for å øke validiteten til resultatene fra ytterligere simuleringer.

Videre er det her benyttet implanterte markører for å bestemme posisjonen til prostata. Markører er en god måte å detektere prostata på, men innebærer et inngrep for pasienten med medfølgende risiko for komplikasjoner. Et alternativ vil være å implementere metoder for automatisk segmentering av prostata [29], som vil være en bedre utnyttelse av potensialet til CBCT og i tråd med målsetningen i denne oppgaven. Det ble for enkelhetens skyld brukt isotrope marginer i denne oppgaven, men metodene utviklet for feltforming kan i et videre arbeid brukes til å simulere anisotrope marginer.

Korreksjonsstrategiene sett på i denne oppgaven er av typen *online* korreksjoner, hvor billedopptak foran hver fraksjon brukes til posisjonsendringer. Et alternativ for videre arbeid vil være å simulere en pasienttilpasset behandling basert på en *offline* korreksjonsprotokoll. Dette innebærer at avbildning foran noen av de første fraksjonene brukes til en replanlegging hvor et nytt pasienttilpasset målvolum blir konstruert [53]. Informasjon fra de innledende billedopptakene vil kunne redusere systematiske feil fra innstillingsavvik og tumorbevegelse. Som tidligere nevnt vil systematiske feil ha større konsekvenser for totaldosen enn tilfeldige feil, slik at det kan benyttes redusert margin ved de resterende fraksjonene. Fordelen med en *offline* framfor en *online* strategi er at færre billedopptak reduserer tidsbruken i klinikken og minsker den totale dosen til normalvev grunnet avbildning (ca 30 mGy per CBCT-opptak [54]). Tidligere arbeid har omhandlet *offline* protokoller for pasienttilpasset stråleterapi basert på CT-opptak [53, 55] eller CBCT-opptak [30] foran de første fraksjonene, men har ikke gjort noen objektiv vurdering av forskjellige marginer med hensyn på både tumor og normalvev.

I et videre arbeid foreslåes det å simulere en *offline* protokoll med CBCT-opptak foran de fem første fraksjonene. Rutiner utviklet i denne oppgaven kan brukes til å konstruere strålefelt med varierende marginer rundt målvolumet. Dette inkluderer også de pasienttilpassede feltene basert på tumorposisjon ved de fem første fraksjonene. Videre kan dosen til hvert voxel i målvolum og risikoorgan følges gjennom de simulerte behandlingene ved å bruke rutinene fra denne oppgaven. Således kan effekten av varierende marginer for både målvolum og normalvev ved tilpasset stråleterapi basert på en *offline* korreksjon evalueres.

Kildeliste

1. Cancer Registry of Norway (2007), *Cancer in Norway 2006*.
2. Cancer Registry of Norway (2008), *Nasjonalt Program for Prostatacancer:Årsrapport 2006*.
3. Statistisk Sentralbyrå (2006), *Dette er Norge; Hva tallene forteller*.
4. Verellen, D., et al., *Innovations in image-guided radiotherapy*. Nature Reviews Cancer, 2007. **7**(12): p. 949-960.
5. Jaffray, D.A., et al., *Flat-panel cone-beam computed tomography for image-guided radiation therapy*. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2002. **53**(5): p. 1337-1349.
6. Dowsett, D.J., P.A. Kenny, og R.E. Johnston, *The Physics of Diagnostic Imaging*. 2006: Hodder Arnold.
7. Metcalfe, P., T. Kron, og P. Hoban, *The Physics of Radiotherapy X-rays from linear Accelerators*. 1997: Medical Physics Publishing.
8. (1999), *Report 62: Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (supplement to ICRU report 50)*.
9. NRPA, *Volum og doser ved strålebehandling*. Rapport 2003:12, 2003.
10. Attix, F.H., *Introduction to radiological physics and radiation dosimetry*. 1986: John Wiley & Sons, Inc.
11. Ahnesjo, A., *Collapsed Cone Convolution of Radiant Energy for Photon Dose Calculation in Heterogeneous Media*. Medical Physics, 1989. **16**(4): p. 577-592.
12. Ahnesjo, A., *Foredrag: Dose Engines for Photon Beams*. 2007.
13. Niemierko, A., *Reporting and analyzing dose distributions: A concept of equivalent uniform dose*. Medical Physics, 1997. **24**(1): p. 103-110.
14. Niemierko, A., *A generalized concept of equivalent uniform dose (EUD)*. Medical Physics, 1999. **26**: p. 1100.
15. Wu, Q.W., et al., *Optimization of intensity-modulated radiotherapy plans based on the equivalent uniform dose*. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2002. **52**(1): p. 224-235.

-
16. Nahum, A.E. og B. Sanchez-Nieto, *Tumour control probability modelling: Basic principles and applications in treatment planning*. Physica Medica, 2001. **17**: p. 13-23.
 17. Gay, H.A. og A. Niemierko, *A free program for calculating EUD-based NTCP and TCP in external beam radiotherapy*. Physica Medica, 2007. **23**(3-4): p. 115-125.
 18. Kallman, P., B.K. Lind, og A. Brahme, *An Algorithm for Maximizing the Probability of Complication-Free Tumor-Control in Radiation-Therapy*. Physics in Medicine and Biology, 1992. **37**(4): p. 871-890.
 19. Fanning, D., Fanning software consulting, <http://www.dfanning.com>.
 20. Radiumhospitalet (2008), *Kurativ strålebehandling av T1/T2/T3 ca. prostata* (EK:2-KR.FMF.3.3.4.15, intranet).
 21. Sovik, A., et al., *On the parameter describing the generalised equivalent uniform dose (gEUD) for tumours*. Physica Medica, 2007. **23**(3-4): p. 100-106.
 22. Malinen, E., C. Lervag, og A. Soevik, *Ranking of treatment plans by the equivalent uniform dose including model uncertainties*. Radiotherapy and Oncology, 2007. **84**: p. S280-S281.
 23. Ghilezan, M., et al., *Online image-guided intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: How much improvement can we expect? A theoretical assessment of clinical benefits and potential dose escalation by improving precision and accuracy of radiation delivery*. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2004. **60**(5): p. 1602-1610.
 24. Fowler, J., R. Chappell, og M. Ritter, *Is alpha/beta for prostate tumors really low?* International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2001. **50**(4): p. 1021-1031.
 25. Wang, J.Z., M. Guerrero, og X.A. Li, *How low is the alpha/beta ratio for prostate cancer?* International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2003. **55**(1): p. 194-203.
 26. Nahum, A.E., et al., *Incorporating clinical measurements of hypoxia into tumor local control modeling of prostate cancer: Implications for the alpha/beta ratio*. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2003. **57**(2): p. 391-401.
 27. Malinen, E. (2008), Upubliserte funn
 28. Emami, B., et al., *Tolerance of Normal Tissue to Therapeutic Irradiation*. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 1991. **21**(1): p. 109-122.

-
29. Smitsmans, M.H.P., et al., *Automatic prostate localization on cone-beam CT scans for high precision image-guided radiotherapy*. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2005. **63**(4): p. 975-984.
 30. Nijkamp, J., et al., *Adaptive radiotherapy for prostate cancer using kilovoltage cone-beam computed tomography: First clinical results*. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2008. **70**(1): p. 75-82.
 31. Siewerdsen, J.H. og D.A. Jaffray, *Cone-beam computed tomography with a flat-panel imager: Magnitude and effects of x-ray scatter*. Medical Physics, 2001. **28**(2): p. 220-231.
 32. Remeijer, P., et al., *3-D portal image analysis in clinical practice: An evaluation of 2-D and 3-D analysis techniques as applied to 30 prostate cancer patients*. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2000. **46**(5): p. 1281-1290.
 33. Hanley, J., et al., *Measurement of patient positioning errors in three-dimensional conformal radiotherapy of the prostate*. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 1997. **37**(2): p. 435-444.
 34. Bel, A., et al., *High-precision prostate cancer irradiation by clinical application of an offline patient setup verification procedure, using portal imaging*. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 1996. **35**(2): p. 321-332.
 35. Smitsmans, M.H.P., et al., *Automatic localization of the prostate for on-line or off-line image-guided radiotherapy*. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2004. **60**(2): p. 623-635.
 36. Nederveen, A., J. Lagendijk, og P. Hofman, *Detection of fiducial gold markers for automatic on-line megavoltage position verification using a marker extraction kernel (MEK)*. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2000. **47**(5): p. 1435-1442.
 37. Nederveen, A.J., J.J.W. Lagendijk, og P. Hofman, *Feasibility of automatic marker detection with an a-Si flat-panel imager*. Physics in Medicine and Biology, 2001. **46**(4): p. 1219-1230.
 38. van der Heide, U.A., et al., *Analysis of fiducial marker-based position verification in the external beam radiotherapy of patients with prostate cancer*. Radiotherapy and Oncology, 2007. **82**(1): p. 38-45.

-
39. Moseley, D.J., et al., *Comparison of localization performance with implanted fiducial markers and cone-beam computed tomography for on-line image-guided radiotherapy of the prostate*. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2007. **67**(3): p. 942-953.
 40. vanHerk, M., et al., *Quantification of organ motion during conformal radiotherapy of the prostate by three dimensional image registration*. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 1995. **33**(5): p. 1311-1320.
 41. Antolak, J.A., et al., *Prostate target volume variations during a course of radiotherapy*. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 1998. **42**(3): p. 661-672.
 42. Nederveen, A.J., et al., *Measurements and clinical consequences of prostate motion during a radiotherapy fraction*. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2002. **53**(1): p. 206-214.
 43. Kotte, A.N.T.J., et al., *Intrafraction motion of the prostate during external-beam radiation therapy: Analysis of 427 patients with implanted fiducial markers*. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2007. **69**(2): p. 419-425.
 44. Deurloo, K.E.I., et al., *Quantification of shape variation of prostate and seminal vesicles during external beam radiotherapy (vol 61, pg 228, 2005)*. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2005. **61**(5): p. 1609-1609.
 45. Rasch, C., et al., *Definition of the prostate in CT and MRI: A multi-observer study*. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 1999. **43**(1): p. 57-66.
 46. Lebesque, J.V., et al., *Variation in volumes, dose-volume histograms, and estimated normal tissue complication probabilities of rectum and bladder during conformal radiotherapy of T3 prostate cancer*. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 1995. **33**(5): p. 1109-1119.
 47. Hellebust, T.P., et al., *Inter fraction variations in rectum and bladder volumes and dose distributions during high dose rate brachytherapy treatment of the uterine cervix investigated by repetitive CT-examinations*. Radiotherapy and Oncology, 2001. **60**(3): p. 273-280.
 48. Hoogeman, M.S., et al., *A model to simulate day-to-day variations in rectum shape*. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2002. **54**(2): p. 615-625.
 49. Schaly, B., et al., *Tracking the dose distribution in radiation therapy by accounting for variable anatomy*. Physics in Medicine and Biology, 2004. **49**(5): p. 791-805.

-
50. van Herk, M., P. Remeijer, og J.V. Lebesque, *Inclusion of geometric uncertainties in treatment plan evaluation*. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2002. **52**(5): p. 1407-1422.
 51. van Herk, M., et al., *The probability of correct target dosage: Dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy*. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2000. **47**(4): p. 1121-1135.
 52. McCarter, S.D. og W.A. Beckham, *Evaluation of the validity of a convolution method for incorporating tumour movement and set-up variations into the radiotherapy treatment planning system*. Physics in Medicine and Biology, 2000. **45**(4): p. 923-931.
 53. Yan, D., et al., *An off-line strategy for constructing a patient-specific planning target volume in adaptive treatment process for prostate cancer*. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2000. **48**(1): p. 289-302.
 54. Elekta (2007), *XVI Clinical User Manual XVI R4.1: Elekta Users Notice*.
 55. Nuver, T.T., et al., *An adaptive off-line procedure for radiotherapy of prostate cancer*. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2007. **67**(5): p. 1559-1567.

Appendiks A

Artikkel akseptert for publikasjon i Acta Oncologica.

Acta Oncologica, 2008; 00: 0–00

informa
healthcare

ORIGINAL ARTICLE

Optimal treatment margins for radiotherapy of prostate cancer based on interfraction imaging

MARIUS RØTHE ARNESEN^{1,2}, KARSTEN EILERTSEN¹ & EIRIK MALINEN¹

¹Department of Medical Physics, Division of Cancer Medicine and Radiotherapy, Rikshospitalet University Hospital, Montebello, N-0310 Oslo, Norway and ²Department of Physics, University of Oslo, P.O. Box 1048 Blindern, N-0316 Oslo, Norway

Abstract

Purpose. To present a methodology to estimate optimal treatment margins for radiotherapy of prostate cancer based on interfraction imaging. **Materials and methods.** Cone beam CT images of a prostate cancer patient undergoing fractionated radiotherapy were acquired at all treatment sessions. The clinical target volume (CTV) and organs at risk (OARs; bladder and rectum) were delineated in the images. Random sampling from the CTV-OAR library was performed in order to simulate fractionated radiotherapy including intra- and interpatient variability in setup and organ motion/deformation. For each simulated patient, four treatment fields defined by multileaf collimators were automatically generated around the planning CTV. The treatment margin (the distance from the CTV to the field border) was varied between 2.5 and 20 mm. Resulting dose distributions were calculated by a convolution method. Doses to OARs were reconstructed by polynomial warping, while the CTV was assumed to be a rigid body. The equivalent uniform dose (EUD), the tumor control probability (TCP) and the normal tissue complication probability (NTCP) were used to estimate the clinical effect. Patient repositioning strategies at treatment were compared. **Results.** The simulations produced population based EUD histograms for the CTV and the OARs. The number of patients receiving an optimal target EUD increased with increasing margins, but at the cost of an increasing number receiving a high EUD to the OARs. Calculations of the probability of complication-free tumor control and subsequent analysis gave an optimal treatment margin of about 10 mm for the simulated population, if no correction strategy was undertaken. **Conclusions.** The current work illustrates the principle of optimal treatment margins based on tumor and normal tissue characteristics. Clinically applicable margins may be obtained if a large patient image database is available.

Geometrical uncertainties in external beam radiotherapy stem from a variety of sources; for instance, tumor delineation, organ variations within the patient, and patient-beam setup [1]. Such uncertainties pose problems, as healthy tissue must be included in the treated volume in order to maximize tumor cell eradication. Organs at risk (OARs) may thus receive intolerable radiation doses.

Formally, geometrical uncertainties may be taken into account by introducing treatment margins, resulting in a Planning Target Volume (PTV) and a Planning organ at Risk Volume (PRV) [2]. Based on population uncertainty analyses, margin recipes for both the PTV and PRV have been presented [3,4]. However, it is not straightforward to handle PRVs overlapping the PTV in radiotherapy planning [5]. By incorporating spatial coverage probabilities into

cost functions for optimizing Intensity Modulated RadioTherapy (IMRT), this issue is partly overcome [6]. Yet, tumor and organ motion may be correlated, complicating such calculations.

Cone Beam Computed Tomography (CBCT) at treatment [7] is useful for estimating geometrical setup errors, and may be employed for 3D correction strategies of patient setup [8,9]. The aim of such strategies may be to reduce normal tissue toxicity to the patient while maintaining the prescribed tumor dose, or to boost the tumor to a higher dose while keeping the normal tissue toxicity at an acceptable level. In any case, the strategies imply that smaller treatment margins should be used.

The evaluation of radiotherapy treatments, even when based on multiple image sets acquired during a fractionated treatment course, is complicated by

Correspondence: Eirik Malinen, Department of Medical Physics, Division of Cancer Medicine and Radiotherapy, Rikshospitalet University Hospital, N-0310 Oslo, Norway. Tel: +47 22781112. Fax: +47 22781102. E-mail: eirik.malinen@fvs.uio.no

(Received 20 May 2008; accepted 3 June 2008)

ISSN 0284-186X print/ISSN 1651-226X online © 2008 Taylor & Francis
DOI: 10.1080/02841860802244190

variable patient anatomy. The key problem is to keep track of accumulated doses in each tissue element [10,11]. Especially for organs at risk showing serial tissue architecture with respect to radiosensitivity, dose tracking is warranted.

In the current work, we have studied the effect of given treatment margins on a simulated population receiving conformal radiotherapy. An automated treatment planning, dose calculation and dose tracking engine was developed to estimate the clinical effect on a population level based on multi-patient and multi-image information. Systematic and random errors from patient beam setup, tumor motion and organ deformation were implicitly included. Different correction strategies were discussed.

Materials and methods

Patient data

CT imaging and organ delineation. CT images with 2.5 mm slice thickness and 0.92 mm pixel resolution of a prostate cancer patient were acquired using a GE Lightspeed Ultra scanner (140 kV; GE Healthcare, UK). Both the length and diameter of the field of view was about 25 cm. The images were transferred to the Oncentra MasterPlan v.3.0 (Nucletron, The Netherlands) treatment planning system, where the gross tumour volume, the bladder and the rectum were delineated. The clinical target volume (CTV) was generated by adding a 5 mm isotropic margin to the GTV.

Treatment and CBCT imaging. The patient received a sequential treatment, where first the prostate and the seminal vesicles were treated to 50 Gy in 25 fractions. Then, the prostate was given 24 Gy in 12 fractions. The treatment was carried out at an Elekta Synergy linear accelerator (Elekta, UK) using four conformal 15 MV photon beams. Following patient alignment according to skin marks, cone beam CT images were acquired using the XVI CBCT system (120 kV; Elekta, UK) before treatment delivery. The reconstructed CBCT slice thickness was 3 mm, with 1 mm pixel resolution. The length and diameter of the field of view was about 12 and 40 cm, respectively. Images were acquired at all 37 treatment fractions. CT and CBCT images were coregistered by minimizing the correlation coefficient between bone segmented CT and CBCT images, and the setup error at a given treatment fraction could thus be estimated. The rectum and bladder was manually delineated in all CBCT image series.

Prostate fiducial markers. Prior to imaging and treatment, three Goldlock III markers (Beampoint AB, Sweden) with dimensions $0.8 \times 0.8 \times 3$ mm were transrectally implanted in the prostate by a urologist. Using software developed in-house, the gold markers were automatically detected in the CT and CBCT images. The uncertainty in the measured marker position was estimated to 0.3, 0.6 and 0.6 mm in the medial-lateral, cranial-caudal and anterior-posterior direction, respectively. The prostate position was estimated from the mean position of the markers. Following CT and CBCT coregistration, the prostate position within the bony anatomy at a given treatment fraction was estimated.

Patient population simulations

In the current work, the treatment margin is defined as the distance from the CTV to the field border. The margin was isotropic. As the effect of a given margin on a patient population was to be simulated, an automated set of tools for handling multi-patient, multi-image data was developed in-house.

Patient population. The image data base was constituted by 38 (1 CT and 37 CBCT) image series, where series 1 corresponded to the CT images, while series 2 were obtained by CBCT at the first treatment fraction, etc. Random sampling (with replacement) from the image data base was performed. Briefly, for a given simulated patient, a random number between 1 and 38 was drawn. The image series corresponding to that random number was then used as planning basis for the treatment. Treatment images were generated by drawing another 37 random numbers, and selecting corresponding image series from the database. 1000 patient histories were generated by this procedure.

For each simulated patient and treatment margin, a full 3D dose distribution based on the given planning images was generated from a four-field treatment plan as outlined below. Uncertainties due to tumor and organ delineation were taken into account by convoluting the dose distribution with an isotropic Gaussian of 3 mm width. The dose to the prostate and the OARs was then scored in the randomly selected anatomy found at treatment, and the cumulative dose was calculated using dose tracking procedures (see below).

Dose computation. For a given margin, the patient dose distribution was calculated using a convolution method. Briefly, four equispaced 15 MV photon beams defined by multi-leaf collimators were generated around the planning CTV. The beam weights

were 100, 60, 30, and 60 for the beams at 0, 90, 180 and 270° gantry angle, respectively, which from our clinical experience is expected to give satisfactory target coverage with tolerable doses to the OARs. Beam divergence was disregarded. The MLC leaf width was 1 cm at the isocenter. The leafs were positioned in an “out-of-field” configuration, where, in beams-eye-view projection, the closest distance from the leaf tip to the CTV contour was defined by the specified treatment margin. The shaped photon beams were exponentially attenuated within the patient. The dose distribution was obtained by convolving the photon intensity distribution in the patient with a 3D anisotropic Gaussian scatter kernel. The scatter kernel and the linear attenuation coefficient were adjusted so that the resulting 3D dose distribution was similar to that found from measurements of 15 MV photons ($TPR_{10}^{20}=0.66$, penumbra width 4 mm) in a water phantom. No inhomogeneity corrections were applied. The sequential treatment outlined above was followed, with a mean total dose to the CTV of 74 Gy. The dose distributions in the CTV and OARs were similar to those obtained from comparable four-field treatment plans generated in a commercial treatment planning system (data not shown).

Dose tracking. In following, procedures for tracking the absorbed dose in given voxels of a reference image basis are presented. In the planning image basis, which serves as a reference, the set of voxels constituting a volume of interest (VOI) is denoted (X_0, Y_0, Z_0) . In the image basis obtained at treatment fraction n , the VOI is defined by (X_n, Y_n, Z_n) . We seek three geometric transformation functions f , g and h so that $X_n = f(X_0, Y_0, Z_0)$, $Y_n = g(X_0, Y_0, Z_0)$ and $Z_n = h(X_0, Y_0, Z_0)$. The warped dose distribution at a given treatment fraction in the reference VOI, as obtained from the geometric relation between the two sets of coordinates, is thus given by:

$$D_{0,n}(X_0, Y_0, Z_0) = D_n(X_n, Y_n, Z_n) \quad (1)$$

where D_n is the dose distribution in the patient at treatment fraction n .

The prostate was assumed to be a rigid body. Rotations were omitted. At a given treatment fraction, the position of the prostate, as delineated in the planning CT images, was found by calculating the mean position of the fiducials. Denoting the distance between the prostate positions at planning and treatment imaging $(\Delta x, \Delta y, \Delta z)$, the geometric transformation is given by a simple translation: $(X_n, Y_n, Z_n) = (X_0 + \Delta x, Y_0 + \Delta y, Z_0 + \Delta z)$.

For the OARs, experiencing interfraction deformations, polynomial image warping was performed.

In polynomial warping, a set of corresponding control points (landmarks; see below) in the planning and treatment image set are needed in order to obtain the appropriate geometric transformation. For the bladder, three-dimensional warping was performed. It was assumed that the set of control points in the treatment image is transformed according to the polynomial:

$$X_n = \sum_{i=0}^l \sum_{j=0}^l \sum_{k=0}^l P_{i,j,k} X_0^i Y_0^j Z_0^k \quad (2)$$

The coefficients $P_{i,j,k}$ that maps (X_0, Y_0, Z_0) into X_n was found by least squares linear regression. The procedure was repeated for Y_n and Z_n . For the bladder, the control points were found by first identifying the geometric center of the bladder in the planning and treatment image basis, respectively. Then, 2 000 lines were extended from the geometric center to the bladder wall at varying solid angles. The intersection of the lines with the bladder wall defined the control points (Figure 1). Thus, 2 000 control points were used in the polynomial regression procedure (Equation 2).

As the delineated rectum is not a closed organ, two-dimensional polynomial warping was performed slice-by-slice in the axial images. Thus, a variant of Equation 2 was used, where terms involving Z were omitted. As for the bladder, the geometric center of the axial rectum contour was found, and lines were extended from the center to the wall. A total of 3 000 control points were used.

Biological effect. The generalized equivalent uniform dose (EUD), the tumor control probability (TCP) and the normal tissue complication probability (NTCP) were used to evaluate a given dose distribution. For the EUD, ‘a’ values of -24, 2.3, and 10 were used for the prostate [12], bladder [13], and rectum [14]. For TCP calculations, the linear

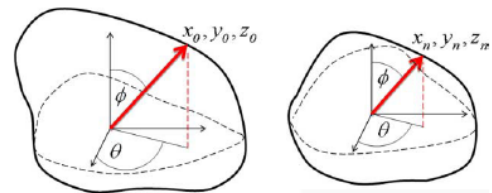


Figure 1. Definition of control points for the three-dimensional polynomial warping procedure for reconstructing bladder doses. To the left, the reference bladder is shown. The origin of the coordinate system is found in the center of mass. For a given solid angle, defined by θ and ϕ , a radial line is extended from the origin to the bladder wall, where the intersection defines a control point (X_0, Y_0, Z_0) . The same procedure is performed for the bladder at treatment fraction n (right).

4 M. R. Arnesen et al.

quadratic Poisson cure model, including interpatient variation in cellular radiosensitivity, was used [15]. For this model, the linear and quadratic terms were $\alpha = 0.15 \text{ Gy}^{-1}$ and $\beta = 0.05 \text{ Gy}^{-2}$ [16]. A clonogen density of 10^7 cells/cm^3 [15] was included. By manual iteration, an interpatient standard deviation in α of 0.03 Gy^{-1} gave a TCP which agreed well with data for local control [17]. For the NTCP, an EUD-based model, with a logistic response function, was used [18]. In this case, tolerance data from Emami et al. [19] were fitted to the response function in order to estimate the logistic parameters. Finally, the probability of complication free tumor control was calculated according to [20]:

$$P_+ = TCP \times (1 - NTCP_{\text{rectum}}) \times (1 - NTCP_{\text{bladder}}) \quad (3)$$

Correction strategies. Three different correction strategies were compared: (1) no corrections, (2) correcting for patient setup at every treatment fraction using bone matching ("bone match") and (3) correcting for prostate position at every treatment fraction using the gold markers ("prostate match").

Software. All image analyses and simulations were performed with the Interactive Data Language v.6.0 (IDL; ITT Visual Information Solutions, USA).

Results

Patient data

The random setup error for the patient in question was 1.4, 1.3, and 2.5 mm in the medial-lateral, cranial-caudal and anterior-posterior direction, respectively, while the random prostate displacement was 0.4, 1.3 and 1.6 mm, respectively. The tumor volume at start of treatment was 85 cm^3 . Using the mean distance between the markers, the tumor volume at each treatment fraction was estimated. Subsequent analysis showed that the tumor regressed insignificantly during treatment ($0.1 \pm 1 \text{ cm}^3$ per fraction). The mean volume \pm standard deviation of the bladder and rectum was 190 ± 35 and $160 \pm 20 \text{ cm}^3$, respectively. The correlation coefficient between the prostate displacement and rectum volume was 0.45 ($p = 0.005$), while it was 0.16 ($p = 0.33$) between the prostate and the bladder. In Figure 2, the spatial probability distribution (the coverage probability), as derived from all 38 imaging sessions, of the prostate, bladder and

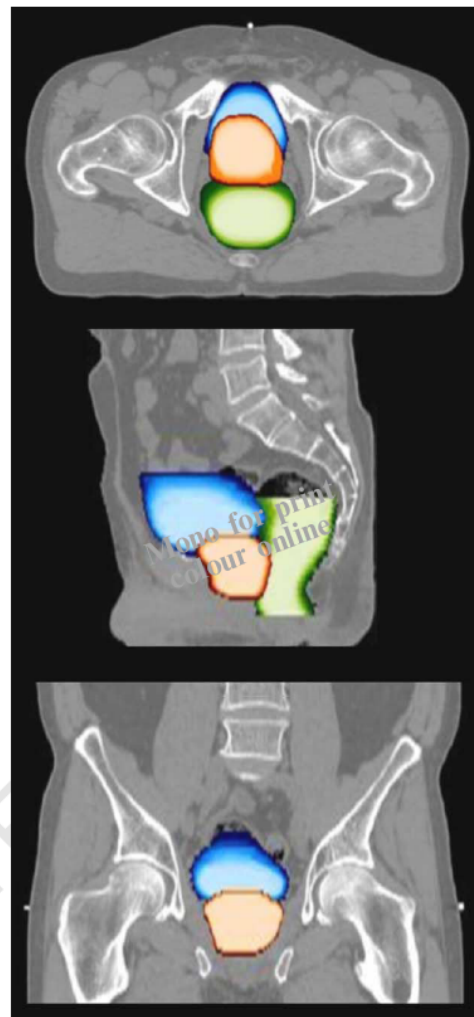


Figure 2. Illustration of the spatial probability distribution of the prostate (orange), rectum (green) and bladder (blue) taken over the fractionated treatment. Bright colors indicate a high probability. The top, middle and lower image correspond to the axial, sagittal and coronal plane, respectively.

rectum within the bony anatomy is superimposed on the planning CT image basis.

Patient simulations

From the dose calculation engine developed, the patient dose distribution based on one of the 38 image sets is shown in Figure 3. As apparent, clinically relevant, conformal dose distributions were generated. The standard deviation in CTV

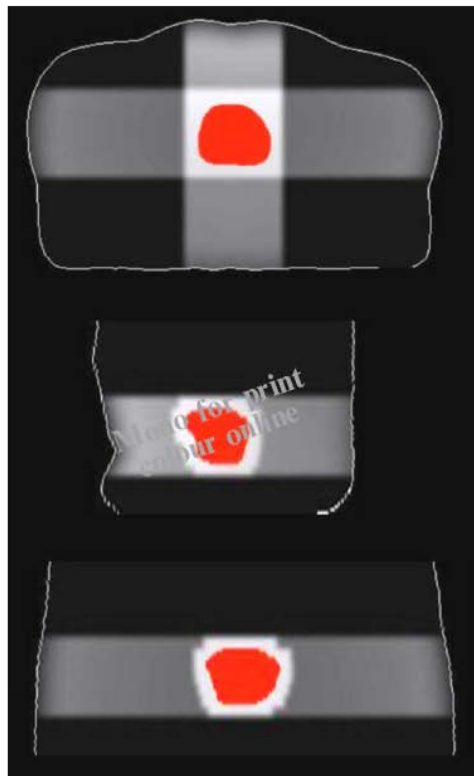


Figure 3. Computed patient dose distribution in the axial (top), sagittal (middle) and coronal (bottom) plane, respectively. For clarity, only the CTV and the external patient contour are shown. A treatment margin of 10 mm was used. Notice the MLC field shaping.

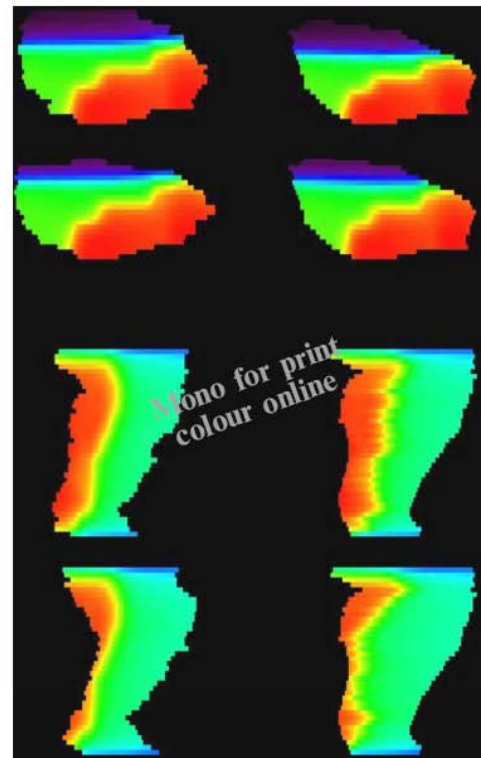


Figure 4. Dose images in the sagittal plane for the bladder (top four) and rectum (bottom four). To the left are to dose distributions generated in organs delineated in cone beam CT images, while to the right are corresponding warped dose distributions in the reference organ.

dose was within 2% for margins equal to or greater than 7.5 mm (data not shown). The dose distribution in the bladder and rectum at two different treatment fractions is shown to the left in Figure 4. Note the coarse MLC pattern in the bladder and the interfraction variations in organ shape. In Figure 4, to the right, the warped dose distribution in the reference OAR is shown. The polynomial warping results in a modulation of the original dose distribution, but the main features are well reflected.

Following dose planning and dose tracking for the 1000 simulated patients, resulting EUD distributions for the tumor and OARs are shown in Figure 5. In this case, no correction strategy was employed. As apparent from the width of the respective distributions, rather large interpatient variations in EUD were found. Furthermore, the median EUD was increased, while the width of the distribution was reduced with increasing margin for both the tumor

and the OARs. These features were present regardless of correction strategy (data not shown).

The EUD histograms were further analyzed. Reasonable *ad hoc* criteria for accepting a dose plan with a given treatment margin is that the EUD to an OAR is lower than the tolerance dose for 5% complication probability, while the EUD to the CTV is greater than 98% of the prescribed dose (74 Gy). Using tolerance doses from Emami et al. [19], being 60 Gy for severe rectal proctitis/necrosis/fistula/stenosis and 65 Gy for symptomatic contraction and volume loss of the bladder, the dependence of the fraction of patients fulfilling the criteria on the treatment margin was obtained (Figure 6). As apparent, the fraction of patients fulfilling the criteria rises to a maximum before it declines to zero at large margins. The optimal margin was 10, 7.5 and 5 mm following no corrections, correcting for patient setup and correcting for prostate motion, respectively. The latter showed the narrowest margin

6 M. R. Arnesen et al.

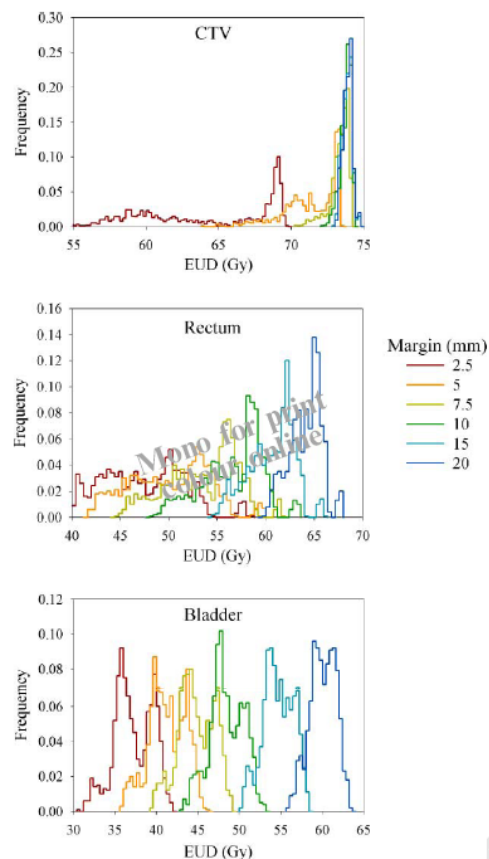


Figure 5. Dependence of simulated population-based EUD histograms for the CTV (top), rectum (middle) and bladder (bottom) on the treatment margin. In this case, no correction strategy was employed. Note the varying abscissa and ordinate scaling.

interval where a significant fraction (e.g. 50%) fulfilled the criteria.

In Figure 7, the dependence of the population-based TCP and NTCP on the treatment margin is shown. TCP increases to a maximum level of about 0.9, while NTCP for the rectum and bladder increases sigmoidally with increasing margin. As apparent, correcting for prostate motion yields a TCP of about 0.7 for the smallest margin (2.5 mm), being nearly 50 percentage points higher than if no corrections were performed. Correcting for prostate motion also increased the NTCP for the rectum, while this had little or no effect on the bladder. These findings are condensed into Figure 8, where the P_+ is plotted against treatment margin. P_+ is seen to increase to a maximum with increasing

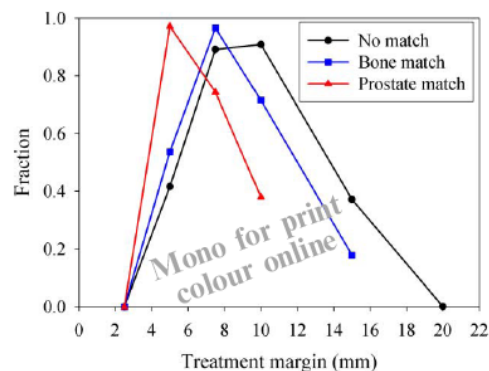


Figure 6. Dependence of the fraction of patients fulfilling an EUD-based criteria on the treatment margin, for different correction strategies. The criteria were that the relative difference between the prescribed dose and EUD_{CTV} could not exceed 2%, while EUD_{OAR} could not exceed the tolerance dose for 5% complication probability.

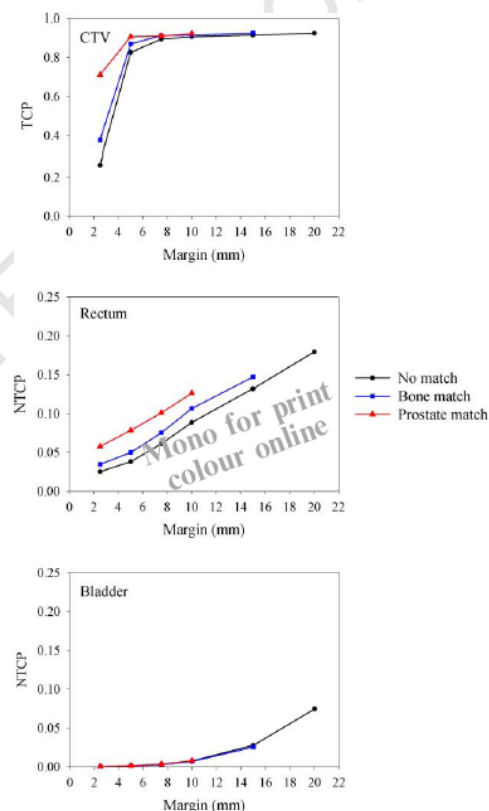


Figure 7. Dependence of the tumor control probability (TCP) and the normal tissue complication probability (NTCP) on the treatment margin, for different correction strategies.

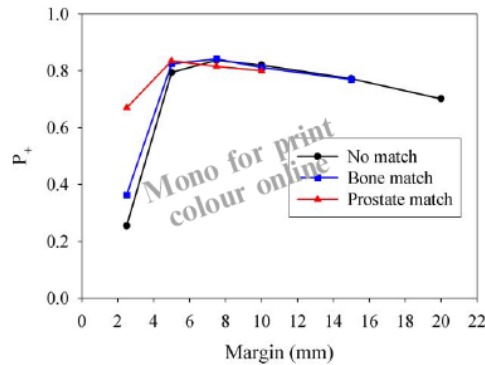


Figure 8. Dependence of the probability of complication free tumor control (P_+) on the treatment margin, for different correction strategies.

margin before a slow decline is observed. The optimal margin was in this case 7.5, 7.5 and 5 mm following no corrections, correcting for patient setup and correcting for prostate motion, respectively. For the latter, using a margin of only 2.5 mm, a near optimum P_+ was obtained.

Discussion

The current work shows that optimal treatment margins may be derived from multi-patient, multi-image data. Depending on the biological indices chosen for evaluating the clinical effect (EUD, P_+), the margins may be considered the best compromise between tumor cell eradication and normal tissue toxicity. The present work also illustrates the effect of margin reduction following two different correction strategies. It is emphasized that the optimal margins derived from the simulated population are mainly of qualitative interest and should not be employed in the clinic.

The random setup error and interfraction prostate displacement for the current patient agrees well with previously published findings for prostate cancer patients [3]. The prostate displacement correlated significantly with rectal filling, while an insignificant correlation was found with bladder filling, which is in line with previous findings [21]. This confirms the relevance of the patient data employed in the current simulations.

Dose tracking (or dose reconstruction) is important for accurate evaluation of radiotherapy. Many different reconstruction algorithms have been proposed (see [10] and references therein). In the current work, as a first step to introduce dose reconstruction, polynomial warping was employed.

Optimal radiotherapy margins 7

In this case, the treatment OAR, relative to the planning OAR, was assumed to be stretched or shrunk along radial lines from the centre of mass. The degree of stretching is contained in the polynomial coefficients (Equation 2). The polynomial warping resulted in reasonable reconstructed dose distributions in the reference organs (Figure 4). It is not expected that other reconstruction methods would have changed the main conclusions of the current study.

The random sampling procedure produced a patient population suitable for evaluating the effect of a given margin. Due to the complexity of the calculations, some further limitations were introduced. First, prostate rotation was disregarded in the simulations. Prostate rotation has a rather low impact on population-based TCP calculations for given treatment margins [3]. Second, intra-fraction prostate motion, likely to be much smaller than inter-fraction displacement, was considered negligible, as other error sources dominate. Third, inclusion of other organs at risk, e.g. the small intestine and the femoral heads, may influence the results. Fourth, only isotropic margins were used. As the current patient showed quite anisotropic random setup errors and prostate displacements, the isotropic margins represent spatial compromises. Fifth, the findings are confined to the currently used four-beam setup, and other beam configurations may give different results.

In the current work, optimal margins were derived from either EUD or P_+ . In the case of EUD, a comparable approach has been presented previously [22]. In that work, geometric uncertainties were evaluated in a cubic phantom containing a spherical CTV and OAR. Also, emphasis was on investigating margin reduction alongside an increase in the isocenter dose. In our work, the mean dose to the CTV was constant (74 Gy).

The population based EUD histograms (Figure 5) illustrate that quite large interpatient variations in treatment response may be expected, especially for the OARs, which are solely due to geometric uncertainties. By introducing EUD-based criteria, the number of patients fulfilling the criteria typically followed a bell-shaped curve (Figure 6). The curve shape is due to that for small margins, few patients have an EUD_{CTV} greater than 98% of the prescribed dose, while for large margins, few patients presented an EUD_{OAR} less than the 5% tolerance dose. However, the endpoints selected for the OARs were severe complications [19]. By requiring less severe complications, the tolerance dose should be lowered. In this case, the bell-shaped curve (Figure 6) may be contracted and the optimal margin may be

8 M. R. Arnesen et al.

reduced. The histogram analysis method proposed here is quite attractive, as the clinician may inter-actively change the EUD-based tolerance levels and directly evaluate the effect of different margins.

As an alternative to EUD-based margins, which depend on selected tolerance levels, TCP and NTCP were estimated (Figure 7), resulting in an objective P_+ (Figure 8). As the probability of including the CTV or the OARs within the treatment beams increase with increasing margin, both the TCP and the NTCP increase. The resulting P_+ curve was convex, but to a lesser extent than for the fraction of patients fulfilling the EUD-based criteria. Thus, from the P_+ calculations, it appears that effect of a margin reduction or increase is not that pronounced compared to that what was obtained from the EUD calculations. This is most likely due to that P_+ may be considered to implicitly include interpatient blurring of the EUD distribution by the sigmoidal (logistic) NTCP response function.

Three different strategies with respect to patient repositioning at treatment were compared in the current work. In the first approach, the simulated population was treated without any corrections. Based on TCP calculations, van Herk et al. [3] have provided a general CTV-PTV margin recipe: $2.5\Sigma + 0.7\sigma$, where Σ and σ is the systematic and random error, respectively. For our simulated population (based on random sampling from one patient image database), the systematic setup error was equal to the random setup error. This was also the case for the prostate displacement. Using an isotropic organ delineation error of 3 mm, the margin recipe, including 3 mm from the PTV to the field border, gave 12, 13 and 16 mm in the medial-lateral, cranio-caudal and anterior-posterior direction, respectively. Our optimal margins, albeit isotropic, were around 7.5–10 mm, depending on which of the biological indices to be used. Although our optimal margins and the margins derived from the TCP-based margin recipe [3] are not directly comparable due to e.g. different modeling approaches and scoring criteria, this indicates that margins should be reduced if normal tissue damage is taken into account.

By comparing the three different correction strategies (Figures 6–8), it appears that image matching at the time of treatment with subsequent correction of patient positioning implies using smaller margins, as could have been expected. Furthermore, Figure 7 indicates that if setup corrections are performed at treatment while employing margins for non-corrected strategies, increased normal tissue injury to the rectum may result. Also, for a given margin, a slight increase in normal tissue damage to the rectum

is observed following application of correction protocols. This was especially the case when correcting for prostate displacement. The increase in NTCP is due to that a correction implies moving the organ to a more reproducible position if the matching structure (e.g. the prostate) correlates with motion/deformation of the OAR. The maximum accumulated dose in a tissue element is thus expected to increase, thereby increasing NTCP for organs predominantly showing a serial architecture. This is the case for the rectum.

The current work was limited by the restricted amount of image data available. A future study is planned where a larger patient cohort is to be evaluated.

Acknowledgements

Discussions with Professor Dag Rune Olsen and medical physicist Jan Rødal are gratefully acknowledged.

References

- [1] van Herk M. Errors and margins in radiotherapy. *Semin Radiat Oncol* 2004;14:52–64.
- [2] ICRU. Report 62: Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (supplement to ICRU report 50), 1999.
- [3] van Herk M, Remeijer P, Lebesque JV. Inclusion of geometric uncertainties in treatment plan evaluation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:1407–22.
- [4] McKenzie A, van Herk M, Mijnheer B. Margins for geometric uncertainty around organs at risk in radiotherapy. *Radiother Oncol* 2002;62:299–307.
- [5] Goitein M. Organ and tumor motion: An overview. *Semin Radiat Oncol* 2004;14:2–9.
- [6] Goitein M. Organ and tumor motion: An overview. *Semin Radiat Oncol* 2004;14:2–9.
- [7] Jaffray DA, Siewerdsen JH, Wong JW, Martinez AA. Flat-panel cone-beam computed tomography for image-guided radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1337–49.
- [8] Nuver TT, Hoogeman MS, Remeijer P, van Herk M, Lebesque JV. An adaptive off-line procedure for radiotherapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:1559–67.
- [9] Nijkamp J, Pos FJ, Nuver TT, De Jong R, Remeijer P, Sonke JJ, et al. Adaptive radiotherapy for prostate cancer using kilovoltage cone-beam computed tomography: First clinical results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:75–82.
- [10] Zhong HL, Weiss E, Siebers JV. Assessment of dose reconstruction errors in image-guided radiation therapy. *Phys Med Biol* 2008;53:719–36.
- [11] Schaly B, Kempe JA, Bauman GS, Battista JJ, Van Dyk J. Tracking the dose distribution in radiation therapy by accounting for variable anatomy. *Phys Med Biol* 2004;49:791–805.
- [12] Sovik A, Ovrum J, Olsen DR, Malinen E. On the parameter describing the generalised equivalent uniform dose (gEUD) for tumours. *Physica Medica* 2007;23:100–6.

Appendiks B

IDL-programmer utviklet og brukt i oppgaven.

Beinmatching

Program for beinmatching

Funksjon som leser CBCT-DICOM-filer inn til matriser

Markørdeteksjon

Program for markørdeteksjon

Konturering

Program for konturering av blære

Program for konturering av rektum

Funksjon som genererer manglende snitt i rektum

Doser

Program for polynomisk warping i 3D av blæren

Funksjon som finner referansepunkter i blæreveggen

Funksjon som finner normaliseringsfaktoren til gaussfordelingen av n_0

Funksjon som lager en gaussfordelt liste av n_0

Funksjon som finner tyngdepunktet til en matrise med verdier 1 eller 0

Program for polynomisk warping av rektum i 2D snitt for snitt

Funksjon som finner referansepunkter i rektumveggen snitt for snitt

Feltkonstruksjon

Program som lager simulerte dosefordelinger

Funksjon som finner standardavvikene til en gaussisk konvolusjonskjerne for modellering av build-up og penumbra

Funksjon som lager en symmetrisk gaussisk konvolusjonskjerne med et gitt standardavvik

Funksjon som lager en asymmetrisk gaussisk konvolusjonskjerne med ett standardavvik for hver halvdel

Funksjon som setter sammen en 3D konvolusjonskjerne

Program for feltforming og beregning av relativ energifluens

Funksjon som justerer MLC blader i henhold til en 'ute av felt' konfigurasjon

Funksjon som finner minste avstand til målvolum i y-retning

Funksjon som finner minste avstand til målvolum i x-retning

Behandlingssimulering

Program som simulerer behandlinger med varierende strålefeltsmargin

Funksjon som beregner dosen for referansevolumet til blære

Funksjon som beregner dosen for referansevolumet til rektum

Behandlingsevaluering

Funksjon som beregner EUD

Program som beregner TCP for behandlingssimuleringene

Program som finner NTCP for de simulerte behandlingene

Funksjon som lager MC-simulert normalfordeling

Program brukt til å bestemme σ_α

Beinmatching

Program for beinmatching

```

;CT-opptaket og CBCT-opptak fra alle fraksjoner leses inn og lagres i matriser. Bein blir segmentert med
;terksling fra CT-matrisen og CBCT-matrisene. CBCT-beinmatrisene blir translert i x-, y- og z-retning og
;krysskorrelasjonen med CT-beinmatrisen funnet for alle posisjoner. Forflytingen av bein for hver fraksjon
kan
; finnes senere som translasjonen med størst krysskorrelasjon.

cd,'C:\proj\RT\pas1\rt_matrixes'
restore, filename='isosenter'           ;Koordinatene til isosenter i CT-rammen

ct_dim=512
ct_snitt=104
cbct_dim=410
cbct_snitt=40
ct_cut=1200      ;Terskelverdi for bein i CT-opptak
cbct_cut=1050    ;Terskelverdi for bein i CBCT-opptak
ymin=-15
ymax=-15
xmin=-10
xmax=10
zmin=-2
zmax=2
xl=round(isosenter(0)-222)
yl=round(isosenter (1)-222)
zl=round(isosenter (2)-24)
ct_matrise=intarr(ct_dim,ct_dim,ct_snitt)
korr_matrise=fltarr(xmax-xmin+1,ymax-ymin+1,zmax-zmin+1,37)

;Leser inn CT-bilder
cd,'C:\proj\opptak\CTpas1'
for i=1,104 do begin
  adresse1='CT.1.2.840.113619.2.55.3.2752123151.5513.1176180807.135.'+strcompress(i,REMOVE_ALL)+$
  '.dcm'
  ct_matrise(*,*,i-1)=rotate(read_dicom(adresse1),7)
endfor

;Terskling, bein gis verdien 1, alt annet 0
ct_matrise(where(ct_matrise lt ct_cut))=0
ct_matrise(where(ct_matrise ge ct_cut))=1

;Løkke over alle behandlingsfraksjoner
for f=1,37 do begin
  cbct_ctdim=intarr(ct_dim,ct_dim,ct_snitt)

  ;Leser inn CBCT-bilder
  cd,'C:\proj\opptak\CBCTpas1\pas13mm'
  cbct_matrise=les_inn_cbct_matr(f,cbct_dim,cbct_snitt)

  ;Fjerner eventuell støy fra bildet

```

```

ind1=where(cbct_matrise gt 5000)
if ind1(0) ne -1 then cbct_matrise(ind1)=0;

;CBCT-matrise til CT-ramme
cbct_ctdim(x1:x1+444,y1:y1+444,z1:z1+47)=congrid(cbct_matrise(*,*,*),445,445,48)

;Terskling av bein
cbct_ctdim(where(cbct_ctdim lt cbct_cut))=0
cbct_ctdim(where(cbct_ctdim ge cbct_cut))=1
justbilde=intarr(512,512,104)

;Translaterer CBCT-matrisen og finner krysskorrelasjon med CT-matrisen
for i=zmin,zmax do begin
  for j=ymin,ymax do begin
    for k=xmin,xmax do begin
      justbilde(*,*,*)=shift(cbct_ctdim,k,j,i)
      korr_matrise(k-xmin,j-ymin,i-zmin,f-1)=correlate(justbilde(*,*,48+i:95+i),ct_matrise(*,*,48+i:95+i))
    endfor
  endfor
endfor
cd,'C:\proj\beinmatch'
save, filename='korrelasjonsmatrise', korr_matrise
end

```

Funksjon som leser CBCT-DICOM-filer inn til matriser

```

function les_inn_cbct_matr,fraksjon, dim, ant_snitt
  matrise=intarr(dim, dim, ant_snitt)
  adr='CT0'
  j=0
  start=ant_snitt*(fraksjon-1)+1
  for i=start, start+ant_snitt-1 do begin
    a='000'+strcompress(i, /REMOVE_ALL)
    if (i gt 9) then a='00'+strcompress(i, /REMOVE_ALL)
    if (i gt 99) then a='0'+strcompress(i, /REMOVE_ALL)
    if (i gt 999) then a=strcompress(i, /REMOVE_ALL)
    adresse=adr+a
    matrise(*,*,j)=rotate(read_dicom(adresse), 7)
    j+=1
  endfor
  return, matrise
end

```

Markørdeteksjon

Program for markørdeteksjon

;Markørene blir segmentert fra CBCT-bildene med terskling og deres matriseindeks funnet. Posisjonen til hver markør blir definert fra indeksenes middelerverdi og lagret i en matrise.

```
marker_matr=fltarr(3,3,37)
```

```
cbct_dim=410
```

```
cbct_snitt=40
```

```
marker_cut=4100
```

;Løkke over alle behandlingsfraksjoner

```
for f=1,37 do begin
```

```
  f_cbct_matrise=intarr(cbct_dim, cbct_dim, cbct_snitt)
```

;Leser inn CBCT-bilder

```
cd,'C:\proj\opptak\CBCTpas1\pas13mm'
```

```
cbct_matrise=les_inn_cbct_matr(f,cbct_dim,cbct_snitt)
```

;Bruker Sobel-filter for kantforsterkning

```
for i=0, cbct_snitt-1 do f_cbct_matrise(*,*,i)=sobel(cbct_matrise(*,*,i))
```

;Finner adressen til alle markørpiksler ved terskling, ser kun på et begrenset utsnitt omkring prostata

```
ind=array_indices(f_cbct_matrise(100:250,100:250,15:35), where(f_cbct_matrise(100:250,100:250,15:35) $
```

```
gt marker_cut))
```

```
ind(0:1,*)+=100
```

```
ind(2,*)+=15
```

;Separerer de tre markørene fra hverandre og finner posisjonen (x,y,z) til hver av dem

```
s1=0
```

```
z=ind(2,s1)
```

```
x=ind(0,s1)
```

```
while (ind(2,s1)-z le 1 && abs(ind(0,s1)-x) le 10) do s1+=1 ;Løkke som stopper når den kommer til ny
```

```
marker_matr(0,0,f-1)=float(total(ind(0,0:s1-1))/float(s1)) ; markør
```

```
marker_matr(1,0,f-1)=float(total(ind(1,0:s1-1))/float(s1))
```

```
marker_matr(2,0,f-1)=float(total(ind(2,0:s1-1))/float(s1))
```

```
s2=s1
```

```
z=ind(2,s1)
```

```
x=ind(0,s1)
```

```
while (ind(2,s2)-z le 1 && abs(ind(0,s2)-x) le 10) do s2+=1 ;Løkke som stopper når den kommer til ny
```

```
marker_matr(0,1,f-1)=float(total(ind(0,s1:s2-1))/float(s2-s1)) ; markør
```

```
marker_matr(1,1,f-1)=float(total(ind(1,s1:s2-1))/float(s2-s1))
```

```
marker_matr(2,1,f-1)=float(total(ind(2,s1:s2-1))/float(s2-s1))
```

```
s3=n_elements(ind(2,*))-1
```

;De resterende indeksene tilhører markør 3

```
marker_matr(0,2,f-1)=float(total(ind(0,s2:s3))/float(s3-s2+1))
```

```
marker_matr(1,2,f-1)=float(total(ind(1,s2:s3))/float(s3-s2+1))
```

```
marker_matr(2,2,f-1)=float(total(ind(2,s2:s3))/float(s3-s2+1))
```

```
endfor
```

```
cd,'C:\proj\Prostate\data\markers'
```

```
save, filename='cbct_mark', marker_matr
```

```
end
```

Konturering

Program for konturering av blære

;CBCT-opptaket for en valgt fraksjon leses inn og vises snittvis. For hvert snitt velges utsnitt rundt blæren som blir forstørret og reskalert for manuell konturering. Det konturerte volumet lagres i en matrise

```
cd,'C:\proj\Prostate\data'
restore, filename='prost_shift'
cd,'C:\proj\RT\pas1\rt_matrixes'
restore, filename='rt_cont_gtv2'
gtv2cont=temporary(roi_matr)
restore, filename='isosenter'

f=1
ct_dim=512
ct_snitt=104
cbct_dim=410
cbct_snitt=40
xl=round(isosenter(0)-222)
yl=round(isosenter(1)-222)
zl=round(isosenter(2)-24)
zoom=3
l=730
h=1000
skal=1.5
cbct_ctdim=intarr(ct_dim,ct_dim,ct_snitt)
bl_matrise=intarr(ct_dim,ct_dim,ct_snitt)

;Leser inn CBCT-bilder
cd,'C:\proj\opptak\CBCTpas1\pas13mm'
cbct_matrise=les_inn_cbct_matr(f,cbct_dim,cbct_snitt)

;Fjerner eventuell støy fra bildet
ind1=where(cbct_matrise gt 5000)
if ind1(0) ne -1 then cbct_matrise(ind1)=0;

;CBCT-matrise til CT-ramme
cbct_ctdim(xl:xl+444,yl:yl+444,zl:zl+47)=congrid(cbct_matrise(*,*,*),445,445,48)

; GTV2 vises i bildet for å unngå overlappende konturer
gtv2cont=shift(gtv2cont, round(prost_shift(0,f-1)),round(prost_shift(1,f-1)),round(prost_shift(2,f-1)))
cbct_ctdim(where(gtv2cont))=0

;Løkke over billedsnitt
for i=48,78 do begin
    window, 0, xsize=512, ysize=512, xpos=0, ypos=0
    tvscl, cbct_ctdim(*,*,i)
    print, 'snitt'+strcompress(i,/remove_all)

    cursor, x, y,/DEVICE      ;Klikk til høyre i bildet å konturere i snitt, øverst for å avslutte
    if (y gt 380) then i=zl+28
    if (x gt 20) then begin

        ;Markerer området rundt blæren, reskalerer for bedre kontrast og viser forstørret i nytt
        ;vindu for konturering
```

```

box_cursor, xref, yref, nx,ny
nbilde=intarr(nx,ny)
nbilde(0:nx-1, 0:ny-1)=cbct_ctdim(xref:xref+nx-1, yref:yref+ny-1,i)
window, 5, xsize=zoom*nx, ysize=zoom*ny ,xpos=515, ypos=0
tv, gmascl(rebin(nbilde, zoom*nx, zoom*ny, /SAMPLE), gamma=skal,min=l, max=h)

;Konturering gjort med den innebygde funksjonen defroi
index=defroi(zoom*nx,zoom*ny,/RESTORE)
bilderamme=intarr(zoom*nx,zoom*ny)
bilderamme(index)=1
bilderamme=rebin(bilderamme, nx,ny, /SAMPLE)
bl_matrise(xref:xref+nx-1, yref:yref+ny-1,i)=bilderamme(*,*)

;Viser konturert området for kontroll av konturering
wait, 0.1
window, 2, xsize=512, ysize=512,xpos=550, ypos=0
tvsc1, cbct_ctdim(*,*,i)*(10+bl_matrise(*,*,i))

;Mulighet for å konturere snitt på nytt eller gå tilbake et snitt
cursor, x,y, /Device
if x le 20 then begin
    print, x, 'gjentar snitt'
    bl_matrise(*,*,i)=0
    i=i-1
    if y le 20 && i ge zl then begin
        print, 'tilbake 1 snitt'
        bl_matrise(*,*,i)=0
        i=i-1
    endif
endif
endif
wait, .2
endfor ;Slutt billedsnitt
cd,'C:\proj\Bl\data\bl_kont'
save, filename='bl_matrise_'+strcompress(fraksjon, /REMOVE_ALL), bl_matrise
end

```

Program for konturering av rektum

;CBCT-opptaket for en valgt fraksjon leses inn og vises snittvis. For annenhvert snitt velges utsnitt rundt rektum ;som blir forstørret og reskalert for konturering. Rektum i snittene som blir hoppet over blir generert fra snittet ;over og under av en egen funksjon. Det konturerte volumet lagres i en matrise.

```

cd,'C:\proj\Prostate\data'
restore, filename='prost_shift'
cd,'C:\proj\RT\pas1\rt_matrixes'
restore, filename='rt_cont_gtv2'
rt_gtv2cont=temporary(roi_matr)
restore, filename='isosenter'
cd,'C:\proj\beinmatch'
restore, filename='bonematch_matr'

```

```

f=1
ct_dim=512
ct_snitt=104
cbct_dim=410

```

```

cbct_snitt=40
xl=round(isosenter(0)-222)
yl=round(isosenter(1)-222)
zl=round(isosenter(2)-24)
zoom=3
l=430
h=1020
skal=2.5
zs=bonematch_matr(2,f-1)      ;Antar ingen bevegelse i C/C-retning
cbct_ctdim=intarr(ct_dim,ct_dim,ct_snitt)
rekt_matrise=intarr(ct_dim,ct_dim,ct_snitt)

;Leser inn CBCT-bilder
cd,'C:\proj\opptak\CBCTpas1\pas13mm'
cbct_matrise=les_inn_cbct_matr(f,cbct_dim,cbct_snitt)

;Fjerner eventuell støy fra bildet
ind1=where(cbct_matrise gt 5000)
if ind1(0) ne -1 then cbct_matrise(ind1)=0;

;CBCT-matrise til CT-ramme
cbct_ctdim(xl:xl+444,yl:yl+444,zl:zl+zs+47)=congrid(cbct_matrise(*,*,*),445,445,48)

;Konturen til GTV2 vises i bildet for å unngå overlapp med rektumkontur
gtv2cont=shift(gtv2cont, round(prost_shift(0,f-1)),round(prost_shift(1,f-1)),round(prost_shift(2,f-1))+zs)
cbct_ctdim(where(gtv2cont))=0

;Løkke over billedsnitt
for i=55,92 do begin
    window, 3, xsize=512, ysize=512, xpos=840, ypos=0,title='cbct fraksjon:'+strcompress(f/remove_all)+$
    ' snitt:'+strcompress(i-1/remove_all)
    tvscl, cbct_ctdim(*,*,i-1)
    window, 0, xsize=512, ysize=512, xpos=0, ypos=0,title='cbct fraksjon:'+strcompress(f/remove_all)+&
    ' snitt:'+strcompress(i/remove_all)
    tvscl, cbct_ctdim(*,*,i)
    print, 'snitt'+strcompress(i/remove_all)

    cursor, x, y,/DEVICE      ;Klikk til høyre i bildet å konturere i snitt, øverst for å avslutte
    if (y gt 380) then i=92+zs
    if (x gt 20) then begin

;Markerer området rundt rektum, reskalerer for bedre kontrast og viser forstørret i nytt vindu for konturering
        box_cursor, xref, yref, nx,ny
        nbilde=intarr(nx,ny)
        ct_nbilde=intarr(nx,ny)
        nbilde(0:nx-1, 0:ny-1)=cbct_ctdim(xref:xref+nx-1, yref:yref+ny-1,i)
        window, 5, xsize=zoom*nx, ysize=zoom*ny ,xpos=300, ypos=0
        tv, gmascl(rebin(nbilde, zoom*nx, zoom*ny, /SAMPLE), gamma=skal,min=l, max=h)

;Konturering gjort med (modifisert) innebygd funksjon defroi
        index=defroi(zoom*nx,zoom*ny,/RESTORE)
        bilderamme=intarr(zoom*nx,zoom*ny)
        bilderamme(index)=1
        bilderamme=rebin(bilderamme, nx,ny, /SAMPLE)
        rekt_matrise(xref:xref+nx-1, yref:yref+ny-1,i)=bilderamme(*,*)

;Viser konturert område for kontroll

```

```

wait, 0.1
window, 2, xsize=512, ysize=512, xpos=550, ypos=300, title='cbct fraksjon:'+strcompress(f,/remove_all)+$
'snitt:'+strcompress(i,/remove_all)
tvscl, cbct_ctdim(*,*,i)*(10+rekt_matrise(*,*,i))

;Mulighet for konturere snitt på nytt eller gå tilbake to snitt
cursor, x,y, /Device
if x le 20 then begin
    print, x, 'gjentar'
    rekt_matrise(*,*,i)=0
    i=i-2
    if y le 20 && i ge 55 then begin
        print, 'tilbake'
        rekt_matrise(*,*,i)=0
        i=i-2
    endif
endif
endif
wait, .2
if i ne 91 then i+=1
endfor

;Automatisk generering av konturer i snitt som ble hoppet over
rekt_matrise=fyll_inn_snitt(rekt_matrise, 56+zs,90+zs)

cd,'C:\proj\Rect\data\rect_cont'
save, filename='rekt_'+strcompress(fraksjon, /REMOVE_ALL),rekt_matrise
end

```

Funksjon som genererer manglende snitt i rektum

*;Flaten i det mellomliggende snittet i blir generert fra flatene i snittene i-1 og i+1 over og under. Form, areal
;og posisjon til mellomliggende flate gjøres mest mulig lik de over og under .*

```
function fyll_inn_snitt,matr,st,sl
```

```

;Løkke over snitt hvor flate skal genereres
for i=st, sl do begin

```

```

    s1=matr(*,*,i-1)
    s2=matr(*,*,i+1)
    ind1=array_indices(s1,where(s1))
    ind2=array_indices(s2,where(s2))

```

```

;Størrelsen og posisjonen til form til flate i satt til gjennomsnittsverdien til flate i-1 og i+1

```

```

a1=n_elements(where(s1))
a2=n_elements(where(s2))
an=0.5*(a1+a2)
cm1(0)=total(ind1(0,*))/a1
cm1(1)=total(ind1(1,*))/a1
cm2(0)=total(ind2(0,*))/a2
cm2(1)=total(ind2(1,*))/a2
cmn=(cm1+cm2)/2.0

```

```

;Forstørker/krymper og flytter flatene i-1 og i+1

```

```
m1=an/float(a1)
m2=an/float(a2)
s1=rot(s1,0,sqrt(m1),round(cm1(0)),round(cm1(1)),/pivot)
s2=rot(s2,0,sqrt(m2),round(cm2(0)),round(cm2(1)),/pivot)
s1=shift(s1,round(cmn(0)-cm1(0)),round(cmn(1)-cm1(1)))
s2=shift(s2,round(cmn(0)-cm2(0)),round(cmn(1)-cm2(1)))

;Form i defineres fra form i-1 og i+1
sn=s1+s2
sn(where(sn lt 2))=0
sn(where(sn ge 2))=1
mn=an/n_elements(where(sn))
sn=rot(sn,0,sqrt(mn),round(cmn(0)),round(cmn(1)),/pivot)
sn(where(sn gt 0))=1

;Legger snitt med generert form inn i matrisen
matr(*,*,j)=sn
i+=1
endfor
return, matr
end
```


Doser

Program for polynomisk warping i 3D av blæren

;Program som for alle fraksjoner finner transformasjonen av alle voxler (x,y,z) i et referansevolum til et nytt koordinatsett (x',y',z') ved polynomisk warping i 3D

```
sigma=35
```

```
ant_punkter=2000
```

```
deltarho=2
```

```
cd,'C:\proj\felt\sub_matr'
```

```
restore, filename='f_0_sub_bladder'
```

```
ref_sub_bladder=temporary(sub_bladder)
```

```
ref_dim=size(org_sub_bladder)
```

;Lagrer {(x,y,z)}, alle voxler i referansevolumet

```
bl_ref_ind=array_indices(ref_sub_bladder,where(ref_sub_bladder))
```

```
ind_dim=size(ref_bl_ind)
```

;Transformasjonsmatrise for resultatindeksen (x',y',z'), for alle voxler og fraksjoner

```
bl_ref_to_frak=fltarr(3,ind_dim(2),37)
```

;Finner referansepunktmengden {(X0,Y0,Z0)} i referanseblæren

```
ref_bl_punkt=bl_refpunkter(ref_sub_bladder, sigma, deltarho, ant_punkter)
```

```
ref_punkt_dim=size(ref_bl_punkt)
```

```
X0=float(ref_bl_punkt(0,*))
```

```
Y0=float(ref_bl_punkt(1,*))
```

```
Z0=float(ref_bl_punkt(2,*))
```

;Beregner variablene brukt for transformasjonen av referansepunktene i referanseblæren til

;referansepunktene i fraksjonsblæren

```
ref_var=fltarr(7,ref_punkt_dim(2))
```

```
ref_var(0,*)=X0
```

```
ref_var(1,*)=Y0
```

```
ref_var(2,*)=Z0
```

```
ref_var(3,*)=X0*Y0
```

```
ref_var(4,*)=X0*Z0
```

```
ref_var(5,*)=Y0*Z0
```

```
ref_var(6,*)=X0*Y0*Z0
```

;Beregner variablene til funksjonen for transformasjonen av alle voxler i referanseblæren

```
all_var=fltarr(7,ind_dim(2))
```

```
all_var(0,*)=bl_ref_ind(0,*)
```

```
all_var(1,*)=bl_ref_ind(1,*)
```

```
all_var(2,*)=bl_ref_ind(2,*)
```

```
all_var(3,*)=bl_ref_ind(0,*)*bl_ref_ind(1,*)
```

```
all_var(4,*)=bl_ref_ind(0,*)*bl_ref_ind(2,*)
```

```
all_var(5,*)=bl_ref_ind(1,*)*bl_ref_ind(2,*)
```

```
all_var(6,*)=bl_ref_ind(0,*)*bl_ref_ind(1,*)*bl_ref_ind(2,*)
```

;Løkke over alle fraksjoner

```
for f=0,36 do begin
```

```

;Finner referansepunktmengden {(X',Y',Z')} i fraksjonsblæren
restore, filename='f_'+strcompress(f+1,/remove_all)+'_sub_bladder'
frak_refpunkter=bl_refpunkter(sub_bladder, sigma, deltarho, ant_punkter)
X=fltarr(ref_punkt_dim(2))
Y=fltarr(ref_punkt_dim(2))
Z=fltarr(ref_punkt_dim(2))
X(*)=float(frak_refpunkter(0,*))
Y(*)=float(frak_refpunkter(1,*))
Z(*)=float(frak_refpunkter(2,*))

;Finner koeffisientsettene P, Q og R ved minste kvadraters metode
P=REGRESS(ref_var,X,CONST=kon_x,STATUS=statx,YFIT=xfi)
Q=REGRESS(ref_var,Y,CONST=kon_y,STATUS=staty,YFIT=yfi)
R=REGRESS(ref_var,Z,CONST=kon_z,STATUS=statz,YFIT=zfi)

;Finner {(x',y',z')} for den aktuelle fraksjonen og lagrer i transformasjonsmatrisen
for i=float(0),ind_dim(2)-1 do begin
    bl_ref_to_frak(0,i,f)=kon_x+total(all_var(*,i)*P)
    bl_ref_to_frak(1,i,f)=kon_y+total(all_var(*,i)*Q)
    bl_ref_to_frak(2,i,f)=kon_z+total(all_var(*,i)*R)
endfor

endfor ;Slutt fraksjoner
cd,'C:\proj\felt\sub_matr'
save, filename='bl_ref_to_frak', bl_ref_to_frak
save, filename='bl_ref_ind', bl_ref_ind
end

```

Funksjon som finner referansepunkter i blæreveggen

;Funksjonen finner et gitt antall referansepunkter, ant_punkter, i veggen av blæren, ett for hvert romvinkelsett (rho, theta). Punktene fordeles ved at rho går fra 0 til og med 180 grader fordelt over n_rho verdier. For hver rho går theta fra 0 til 360 grader fordelt på n_theta(rho) verdier. n_theta er gaussfordelt om rho=90 grader med et gitt standardavvik sigma

```

function bl_refpunkter, matrise, sigma, n_rho, ant_punkter

tp=intarr(3)
pos=intarr(3)
d_rho=float(180/(n_rho-1))
ind=array_indices(matrise, where(matrise))
tp=finn_tp(matrise)
n_theta=fltarr(n_rho)
n_theta(0)=1
n_theta(n_rho-1)=1

norm=finn_gaus_norm2(sigm,ant_punkter-2,n_rho-2, d_rho) ;Finner normering for gaussfordelingen av n_theta
n_theta(1:n_rho-2)=lag_theta_ford2(sigm,n_rho-2,norm,d_rho) ;Lager fordelingen n_theta(rho)
print, ant_punkter
bl_punkter=intarr(5,ant_punkter)
k=0

;Løkke over alle romvinkler (rho,theta)

```

```

for i=0,n_rho do begin
  rho=!pi*i/float(n_rho)
  for j=0,n_theta(i)-1 do begin
    theta=2.0*pi*j/float(n_theta(i))
    r=0
    pos=tp

    ;Trekker radiell linje med romvinkelen (rho, theta) fra sentrum til ytterkanten av volumet
    while(matrise(pos(0),pos(1),pos(2))ne 0) do begin
      r+=1
      pos(0)=round(tp(0)+r*cos(theta)*sin(rho))
      pos(1)=round(tp(1)+r*sin(theta)*sin(rho))
      pos(2)=round(tp(2)+r*cos(rho))
    endwhile
    pos(0)=round(tp(0)+(r-1)*cos(theta)*sin(rho))
    pos(1)=round(tp(1)+(r-1)*sin(theta)*sin(rho))
    pos(2)=round(tp(2)+(r-1)*cos(rho))
    bl_punkter(0:2,k)=pos
    bl_punkter(3:4,k)=[ rho*180.0/!pi,theta*180.0/!pi]
    k+=1
  endfor
endfor
print, k-1, ant_punkter
return, bl_punkter
end

```

Funksjon som finner normaliseringsfaktoren til gaussfordelingen av n_0

;For en liste med n_e gaussfordelte verdier med et gitt standardavvik sigma, blir normeringsfaktoren norm, som ;gir verdiene en gitt sum t_s , funnet ved halveringsmetoden.

```

function finn_gaus_norm,sigma,t_s,n_e, skal
norm1=400
norm2=2

np1=0
for i=0,n_e-1 do np1+=floor(norm1*exp(-((skal*i-(skal/2)*n_e)^2)/(2*float(sigma)^2)))
np2=0
for i=0,n_e-1 do np2+=floor(norm2*exp(-((skal*i-(skal/2)*n_e)^2)/(2*float(sigma)^2)))
s=(np1-t_s)*(np2-t_s)
if s gt 0 then begin
  print, 'feil'
  return,-1
endif

j=0
ans='no'
while ans eq 'no' && j lt 5000 do begin
  norm=0.5*float(norm1+norm2)
  np3=0

  for i=0,n_e-1 do np3+=floor(norm*exp(-((skal*i-(skal/2)*n_e)^2)/(2*float(sigma)^2)))
  s=(np3-t_s)*(np1-t_s)
  if s lt 0 then norm2=norm else norm1=norm
  if abs(np3-t_s) le 1 then ans='yes'

```

```

    j+=1
endwhile

if j ge 5000 then begin
    print, 'feil'
    return,-2
endif

t_s=np3
return,norm
end

```

Funksjon som lager en gaussfordelt liste av n_0

;Funksjon som lager en liste l med n_e gaussfordelte verdier med standardavviket sigma og normeringsfaktoren ;norm

```

function lag_theta_ford, sigma,n_e,norm, skal

l=fltarr(n_e)
for i=0, n_e-1 do l(i)=norm*exp(-((skal*i-(skal/2)*n_e)^2)/(2*float(sigma)^2))

return,l
end

```

Funksjon som finner tyngdepunktet til en matrise med verdier 1 eller 0

```

function finn_tp, matrise

dim=size(matrise)
tp=fltarr(dim(0))
ind=array_indices(matrise,where(matrise))
dum=float(n_elements(where(matrise)))

for j=0,dim(0)-1 do cm(j)=float(total(ind(j,*)))/dum

return, tp
end

```

Program for polynomisk warping av rektum i 2D snitt for snitt

;Program som for alle fraksjoner finner transformasjonen av alle punkter (x,y) i hvert snitt av referansevolumet ;til et nytt koordinatsett (x',y') ved polynomisk warping i 2D

n_p=90

```
cd,'C:\proj\felt\sub_matr'
restore, filename='f0_sub_rekt_no_z_shift'
ref_sub_rekt=temporary(sub_rekt)
ref_dim=size(ref_sub_rekt)
```

```
;Lagrer  $\{(x,y,z)\}$ , alle voxler i referansevolumet
rekt_ref_ind=array_indices(ref_sub_rekt, where(ref_sub_rekt))
ind_dim=size(rekt_ref_ind)
st=min(rekt_ref_ind(2,*))
sl=max(rekt_ref_ind(2,*))
```

```
;Matrise til alle punkter  $(x,y)$  for alle snitt i referansevolumet
rekt_ref_ind=fltarr(2,en-st+1,4650)
```

```
;Transformasjonsmatrise for resultatindeksen  $(x',y')$  til alle punkter i alle snitt og fraksjoner
rekt_ref_to_frak=fltarr(2,en-st+1,37,4650)
```

```
;Finner referansepunktmengden  $\{(X_0,Y_0)\}$  for alle snitt i referanseblæren
ref_rekt_pnkt=rekt_refpunkter(ref_sub_rekt,n_theta, st, sl)
```

```
;Løkke over alle fraksjoner
for f=0,36 do begin
```

```
;Finner referansepunktmengden  $\{(X',Y')\}$  for alle snitt i fraksjonsvolumet
cd,'C:\proj\felt\sub_matr'
restore, filename='f_'+strcompress(f+1, /remove_all)+'_sub_rekt_no_z_shift'
frak_refpunkter=rekt_refpunkter(sub_rekt, n_theta, st, sl)
```

```
;Løkke over alle snitt
for s=st, sl do begin
```

```
;Beregner variablene til funksjonen for transformasjon av referansepunktene i referansesnittet
ref_var=fltarr(3,n_theta)
ref_var(0,*)=float(ref_rekt_pnkt(0,*,s-st))
ref_var(1,*)=float(ref_rekt_pnkt(1,*,s-st))
ref_var(2,*)=float(ref_rekt_pnkt(0,*,s-st))*float(ref_rekt_pnkt(1,*,s-st))
```

```
;Finner variablene til funksjonen for transformasjonen av alle punkter i referansesnittet
ref_snitt=intarr(ref_dim(1),ref_dim(2))
ref_snitt(*,*)=ref_sub_rekt(*,*,s)
ref_snitt_ind=array_indices(ref_snitt, where(ref_snitt))
ref_snitt_ind_dim=size(ref_snitt_ind)
all_var=fltarr(3,ref_snitt_ind_dim(2))
all_var(0,*)=float(ref_snitt_ind(0,*))
all_var(1,*)=float(ref_snitt_ind(1,*))
all_var(2,*)=float(ref_snitt_ind(0,*)*ref_snitt_ind(1,*))
```

```
;Henter referansepunktmengden  $\{(X',Y')\}$  for det aktuelle snittet og fraksjonen
X=fltarr(n_theta)
Y=fltarr(n_theta)
```

```

X(*)=float(frak_refpunkter(0,*,s-st))
Y(*)=float(frak_refpunkter(1,*,s-st))

;Finner koeffisientsettene P og Q ved minste kvadraters metode
P=regress(ref_var,X,const=kon_x,status=statx,yfit=xfi)
Q=regress(ref_var,Y,const=kon_y,status=staty,yfit=yfi)

;Finner  $\{(x',y')\}$  for det aktuelle snittet og lagrer i transformasjonsmatrisen
for i=0, ref_snitt_ind_dim(2)-1 do begin
  if f eq 0 then begin
    rekt_ref_ind(0,s-st,i)=ref_snitt_ind(0,i)
    rekt_ref_ind(1,s-st,i)=ref_snitt_ind(1,i)
  endif
  rekt_ref_to_frak(0,s-st,f,i)=kon_x+total(all_var(*,i)*P)
  rekt_ref_to_frak(1,s-st,f,i)=kon_y+total(all_var(*,i)*Q)
endfor
endfor

endfor
cd,'C:\proj\felt\sub_matr'
save, filename='rekt_ref_to_frak', rekt_ref_to_frak
save, filename='rekt_ref_ind', rekt_ref_ind_r
end

```

Funksjon som finner referansepunkter i rektumveggen snitt for snitt

```

;Funksjonen finner et gitt antall referansepunkter n_p i rektumveggen per snitt, ett punkt for hver vinkel theta

function rekt_refpunkter,matrise,n_p, st, sl

matr_ind=array_indices(matrise,where(matrise))
rekt_punkter=intarr(2,n_theta,sl-st+1)

for j=st, sl do begin
  snitt=matrise(*,*,j)
  snitt_ind=array_indices(snitt,where(snitt))
  tp=finn_tp(snitt)
  for k=0,n_p-1 do begin
    theta=2.0*!pi*k/float(n_p)
    r=0
    pos=tp
    ;Trekker en radiell linje med vinkelen theta fra tyngdepunktet til ytterkanten av volumet
    while snitt(pos(0),pos(1)) ne 0 do begin
      r+=1
      pos(0)=round(tp(0)+r*cos(theta))
      pos(1)=round(tp(1)+r*sin(theta))
    endwhile
    pos(0)=round(tp(0)+(r-1)*cos(theta))
    pos(1)=round(tp(1)+(r-1)*sin(theta))
    rekt_punkter(*,k,j-st)=[pos(0),pos(1)]
  endfor
endfor
return, rekt_punkter
end

```

Feltkonstruksjon

Program som lager simulerte dosefordelinger

;For hver margin blir det formet felt etter målvolumet ved alle 38 mulige prostataposisjoner. Energifluensen innover i pasienten for hvert felt blir funnet før feltene blir konvoluert med en anisotrop tredimensjonal gaussisk konvolusjonskjerne for å modellere den resulterende dosefordelingen. Hvert felt blir deretter konvoluert med en isotrop gaussisk konvolusjonskjerne for kontureringsusikkerhet og lagret i en dosematrise.

```
cd,'C:\proj\RT\pas1\rt_matrixes'
restore, filename='rt_ctv2'
ctv=temporary(filled_roi_matr)
restore, filename='rt_body'
ytterkontur=temporary(filled_roi_matr)
restore, filename='isosenter'
restore, filename='ct_piksel_skal'
cd,'C:\proj\Prostate\data'
restore, filename='all_prost_shift'
```

```
margin=[2.5, 5.0, 7.5, 10, 15, 20]
d_skal=50.0
u=0.0041*ct_piksel_skal(0)
pen_plan=4.0/ct_piksel_skal(0)
pen_snitt=4.0/ct_piksel_skal(2)
d_max=26.0/ct_piksel_skal(0)
sig_usik_plan=3.0/ct_piksel_skal(0)
sig_usik_snitt=3.0/ct_piksel_skal(2)
```

; Finner standardavvikene til konvolusjonskjernene for dosemodellering med gitt d_max og penumbrabredde

```
sig_spredn= finn_sigma_d_konv(u,d_max,pen_plan,pen_snitt)
```

;Lager gaussiske konvolusjonskjerne for modellering av spredning parallelt og normalt på stråleretningen

```
paral_kernel_f1_f2=lag_usym_kernel(sig_spredn(1), sig_spredn(0))
paral_kernel_f3_f4=lag_usym_kernel(sig_spredn(0), sig_spredn(1))
plan_kernel=lag_sym_kernel(sig_spredn(2))
snitt_kernel=lag_sym_kernel(sig_spredn(2)*ct_piksel_skal(0)/ ct_piksel_skal(2))
```

;Setter sammen anisotrope konvolusjonskjerne for modellering av dosefordelingen, en for hvert felt

```
f1_kernel=settsammen_3d_kernel(plan_kernel,paral_kernel_f1_f2,snitt_kernel)
f2_kernel=settsammen_3d_kernel(paral_kernel_f1_f2,plan_kernel,snitt_kernel)
f3_kernel=settsammen_3d_kernel(plan_kernel,paral_kernel_f3_f4,snitt_kernel)
f4_kernel=settsammen_3d_kernel(paral_kernel_f3_f4,plan_kernel,snitt_kernel)
```

;Lager og setter sammen gaussisk isotrop konvolusjonskjerne til modellering av kontureringsusikkerhet

```
usik_plan_kern=lag_sym_kernel(sig_usik_plan)
usik_snitt_kern=lag_sym_kernel(sig_usik_snitt)
usik_kernel=settsammen_3d_kernel(usik_plan_kern,usik_plan_kern,usik_snitt_kern)
```

for i=0, 5do begin ;Løkke over marginer

for j=0,37 do begin ;Løkke over prostataposisjoner

```
f_ctv=fltarr(512,512,104)
f1=fltarr(512,512,104)
f2=fltarr(512,512,104)
f3=fltarr(512,512,104)
f4=fltarr(512,512,104)
```

```

;Flytter målvolumet og isosenter etter prostataposisjonen ved den aktuelle fraksjonen
f_ctv=shift(ctv, round(all_prost_shift(0,j)),round(all_prost_shift(1,j)),round(all_prost_shift(2,j)))

f_iso=[round(iso(0)+all_prost_shift(0,j)),round(iso(1)+all_prost_shift(1,j)),round(iso(2)+all_prost_shift(2,j))]

;Former feltene rundt målvolumet med gitt margin, og beregner relativ energifluens innover i pasienten
felt_form, u, f_ctv, margin(i), name, f_iso, ytterkontur, d_skal, f1, f2, f3, f4

;Konvoluerer feltene for build-up og penumbra
f1=convol(f1, kernel1, total(kernel1), /edge_truncate)
f2=convol(f2, kernel2, total(kernel2), /edge_truncate)
f3=convol(f3, kernel3, total(kernel3), /edge_truncate)
f4=convol(f4, kernel4, total(kernel4), /edge_truncate)
dose=temporary(f1+f2+f3+f4)

;Normerer dosefordelingen etter gjennomsnittsdosen til målvolumet
d_fakt=float(d_skal)/mean(f(where(ctv)))
dose=dose*fakt

;Konvoluerer dosefordelingen for kontureringsusikkerhet og lagrer dosematrisen
dose=convol(dose, usik_kern, total(usik_kern), /edge_truncate)
save, filename='p1_usik_spred_konv_'+name, f
endfor
endfor
end

```

Funksjon som finner standardavvikene til en gaussisk konvolusjonskjerne for modellering av build-up og penumbra

```

;Build-up modelleres ved en asymmetrisk gaussisk konvolusjonsskjerne med standardavvik for
foroverspredning ;10 ganger det for bakoverspredning . Penumbra modelleres ved en symmetrisk gaussisk
konvolusjonskjerne. ;Standardavvikene som gir ønsket d_max og penumbra finnes iterativt ved
halveringsmetoden.

function finn_sigma_d, u, d_max, penumbra

;Finner standardavvikene for modellering av spredning parallelt med stråleretningen som gir ønsket d_max
length=300
paral_beam=dblarr(length+3)
x=findgen(length+1)
paral_beam(1:length+1)=exp(-u*x)
top_diff=10
top_tol=0.5
sigma_fo=1.0
sigma_ba=sigma_fo/10.0
while top_diff ge top_tol do begin
    paral_kernel=dblarr(ceil(sigma_fo*4)+1)
    mid=ceil(sigma_fo)*2.0
    for i=float(0),mid do paral_kernel(i)=double(exp(-.5*(i-mid)^2/(sigma_fo^2)))
    for i=mid+1,ceil(sigma_fo*4) do paral_kernel(i)=double(exp(-.5*(i-mid)^2/(sigma_ba^2)))
    paral_kon=convol(paral_beam, paral_kernel, total(paral_kernel), /edge_truncate)

;Finner avstanden til d_max ved gjeldende standardavvik
ind=where(paral_kon eq max(paral_kon))

```



```

    top=ind-1
    top_diff=abs(top-d_max)
    sigma_fo+=0.1
    sigma_ba=sigma_fo/10.0
endwhile
sigma_fo=sigma_fo-0.1
sigma_ba=sigma_fo/10.0

;Finner standardavviket som gir ønsket penumbrabredde
sigma_pen=0.5
pen=0
felt_st=100
norm_beam=dblarr(felt_st*2)
norm_beam(round(felt_st*0.5):felt_st+round(felt_st*0.5)-1)=1.0
pen_terskel=0.05
pendiff=1
while pendiff gt pen_terskel do begin
    norm_kernel=dblarr(ceil(sigma_pen*4.0)+1)
    mid=ceil(sigma_pen*2.0)
    for i=float(0), ceil(sigma_pen*4.0) do norm_kernel(i)=double(exp(-.5*(i-mid)^2/(sigma_pen^2)))
    norm_kon=convol(norm_beam, norm_kernel, total(norm_kernel),/edge_truncate)

    ;Finner penumbrabredden P80-P20 ved gjeldende standardavvik
    diff=1
    terskel=0.01
    teller=0.0
    while diff gt terskel && teller lt 10000 do begin
        ind20=interpolate(norm_kon,teller/100.0,cubic=-.05)
        teller+=1
        diff=abs(ind20-0.20)
    endwhile
    pos20=(teller-1)/100.0
    diff=1
    teller=0.0
    while diff gt terskel && teller lt 10000 do begin
        ind80=interpolate(norm_kon,teller/100.0,cubic=-.05)
        teller+=1
        diff=abs(ind80-0.80)
    endwhile
    pos80=(teller-1)/100.0
    pen=pos80-pos20

    pendiff=abs(pen-penumbra)
    sigma_pen+=0.10
endwhile
sigma_pen=sigma_pen-0.1

sigma_list=[sigma_fo,sigma_ba, sigma_pen]
return, sigma_list
end

```

Funksjon som lager en symmetrisk gaussisk konvolusjonskjerne med et gitt standardavvik

```
function lag_sym_kernel, sigma

kernel=dblarr(4*ceil(sigma)+1) ;Tar med to standardavvik i hver retning
mid=2.0*ceil(sigma)
for i=float(0),2.0*mid do kernel(i)= double(exp(-.5*(i-mid)^2/(sigma^2)))

return, kernel
end
```

Funksjon som lager en asymmetrisk gaussisk konvolusjonskjerne med ett standardavvik for hver halvdel

```
function lag_usym_kernel, sigma_bak, sigma_for

sig_m=max([sigma_bak, sigma_for])
kernel=dblarr(4*ceil(sigma)+1) ;Tar med to standardavvik i hver retning
mid=2.0*ceil(sigma)
for i=float(0),mid do kernel(i)= double(exp(-.5*(i-mid)^2/(sigma_bak)^2))
for i=mid+1.0, 2.0*mid do kernel(i)=double(exp(-.5*(i-mid)^2/(sigma_for)^2))
return, kernel
end
```

Funksjon som setter sammen en 3D konvolusjonskjerne

```
function sett_sammen_3d_kernel, x_kernel, y_kernel, z_kernel

kernel_3d=dblarr(n_elements(x_kernel),n_elements(y_kernel),n_elements(z_kernel))
for i=0, n_elements(x_kernel)-1 do begin
  for j=0, n_elements(y_kernel)-1 do begin
    for k=0, n_elements(z_kernel)-1 do kernel_3d(i,j,k)=double(x_kernel(i)*y_kernel(j)*z_kernel(k))
  endfor
endfor
return, kernel_3d
end
```

Program for feltforming og beregning av relativ energifluens

;Fire felt (forfelt ,bakfelt og to sidefelt) blir formet etter et gitt målvolum med en gitt strålefeltmargin og den relative energifluensen innover i pasienten beregnet. Feltgrensene bestemmes ved hjelp av en MLC-funksjon som kontrollerer at minste avstand mellom målvolum og kollimatorblad er større eller lik feltgrensen.

Pro felt_form, u,ctv, margin,name,iso,ytterkontur,piksel_skal, f1, f2, f3, f4

```
blad_snitt=round(10.0/piksel_skal(2)) ;Antall snitt per MLC-blad
spred_fak=0.02 ;Relativt bidrag fra spredt stråling
v_fak=[1.0,0.6, 0.3, 0.6] ;Vekting av felt
snitt_fakt=piksel_skal(2)/piksel_skal(0)
```

```
ctv_felt_avst=intarr(3)
ctv_felt_avst(0)=round(float(margin)/piksel_skal(0))
ctv_felt_avst(1)=round(float(margin)/piksel_skal(1))
ctv_felt_avst(2)=round(float(margin)/piksel_skal(2))
```

```
ytter_ind=array_indices(ytterkontur, where(ytterkontur))
ytter_xmin=min(ytter_ind(0,*))
ytter_xmax=max(ytter_ind(0,*))
ytter_ymin=min(ytter_ind(1,*))
ytter_ymax=max(ytter_ind(1,*))
```

```
ctv_ind=array_indices(ctv, where(ctv))
t_snitt=max(ctv_ind(2,*))+ctv_felt_avst(2)
b_snitt=min(ctv_ind(2,*))-ctv_felt_avst(2)
```

```
;Finner snitt for nederste og øverste MLC- blad
a_n=ceil((iso(2)-b_snitt)/float(blad_snitt))
start=iso(2)-a_n*blad_snitt
a_o=floor((t_snitt-iso(2))/float(blad_snitt))
slutt=iso(2)+a_o*blad_snitt
```

;Løkke over aktuelle snitt

for ks=start, slutt, blad_snitt do begin

;De nederste snittene kan være uten målvolum, inkluderer da snitt oppover i volumet inntil en kommer til

;snitt med målvolum

v_ekstra=0

tomt=1

while tomt eq 1 do begin

print, v_ekstra

k_vol=fltarr(512,512,4+2*v_ekstra)

k_vol(*,*,*)=ctv(*,*,ks-v_ekstra:ks+3+v_ekstra)

if n_elements(where(k_vol)) gt 1 then tomt=0

v_ekstra+=1

endwhile

;Posisjon til MLC-blad basert på avstanden til målvolumet dekket av gjeldende blad

k_vol_ind=array_indices(k_vol, where(k_vol))

f_xmin=min(k_vol_ind(0,*))-ctv_felt_avst(0)

f_xmax=max(k_vol_ind(0,*))+ctv_felt_avst(0)

f_ymin=min(k_vol_ind(1,*))-ctv_felt_avst(1)

f_ymax=max(k_vol_ind(1,*))+ctv_felt_avst(1)

;Justerer MLC-blad posisjon etter avstanden til målvolumet i snitt over og under gjeldende blad

felt_grenser=just_MLC_pos(ks,f_xmin,f_xmax,f_ymin,f_ymax,ctv,ctv_felt_avst,snitt_fakt)

```

f_xmin=felt_grenser(0)
f_xmax=felt_grenser(1)
f_ymin=felt_grenser(2)
f_ymax=felt_grenser(3)

;Beregner energifluensen innover i pasienten
begynn=ks
stopp=ks+3
if begynn lt b_snitt then begynn=b_snitt ;Hvis MLC-blader strekker seg nedenfor felt
if stopp gt t_snitt then stopp=t_snitt ;Hvis MLC-blader strekker seg ovenfor felt
for s=begynn, stopp do begin
; -----Felt 1 og felt 3-----
for i=f_xmin,f_xmax do begin
yind=array_indices(ytterkontur, where(ytterkontur(i,*,s)))
y_min=min(yind(0,*))
y_max=max(yind(0,*))
k=0.0
for j=y_max, y_min, -1 do begin
f1(i,j,s)=v_fak(0)*exp(-u*k)
k+=1.0
endfor
k=0.0
for j=y_min, y_max do begin
f3(i,j,s)= v_fak(2)*exp(-u*k)
k+=1.0
endfor
endfor

; -----Felt 2 og felt 4-----
for i=f_ymin,f_ymax do begin
xind=array_indices(ytterkontur, where(ytterkontur(*,i,s)))
x_min=min(xind(0,*))
x_max=max(xind(0,*))
k=0.0
for j=x_max, x_min, -1 do begin
f2(j,i,s)= v_fak(1)*exp(-u*k)
k+=1.0
endfor
k=0.0
for j=x_min, x_max do begin
f4(j,i,s)= v_fak(3)*exp(-u*k)
k+=1.0
endfor
endfor
endfor;Slutt snitt s
endfor;Slutt alle snitt

f1+=spred_fakt*fak_1
f2+=spred_fakt*fak_2
f3+=spred_fakt*fak_3
f4+=spred_fakt*fak_4
end

```

Funksjon som justerer MLC blader i henhold til en 'ute av felt' konfigurasjon

```
function koll_iso_just,ks,fx_min, fx_max, fy_min, fy_max, ctv, ctv_felt_avst,z_fact
```

```
felt_koord=intarr(4)
```

```
;Sjekker avstand til målvolum i snitt under MLC-blad
```

```
for i=ks-(ctv_felt_avst(2)-1), ks-1 do begin
```

```
    ;Justerer posisjon i x-retning
```

```
    dist=find_least_x_dist(ctv(*,*,i),fx_min)
```

```
    xdist1=sqrt(((ks-i)*z_fact)^2+dist)
```

```
    while xdist1 lt ctv_felt_avst(0) do begin
```

```
        print, i, 'xmin n just'
```

```
        fx_min-=1
```

```
        dist=find_least_x_dist(ctv(*,*,i),fx_min)
```

```
        xdist1=sqrt(((ks-i)*z_fact)^2+dist)
```

```
    endwhile
```

```
    dist=find_least_x_dist(ctv(*,*,i),fx_max)
```

```
    xdist2=sqrt(((ks-i)*z_fact)^2+dist)
```

```
    while xdist2 lt ctv_felt_avst(0) do begin
```

```
        print,i, 'xmax n just'
```

```
        fx_max+=1
```

```
        dist=find_least_x_dist(ctv(*,*,i),fx_max)
```

```
        xdist2=sqrt(((ks-i)*z_fact)^2+dist)
```

```
    endwhile
```

```
;Justerer posisjon i y-retning
```

```
    dist=find_least_y_dist(ctv(*,*,i),fy_min)
```

```
    ydist1=sqrt(((ks-i)*z_fact)^2+dist)
```

```
    while ydist1 lt ctv_felt_avst(1) do begin
```

```
        print, i, 'ymin n just'
```

```
        fy_min-=1
```

```
        dist=find_least_y_dist(ctv(*,*,i),fy_min)
```

```
        ydist1=sqrt(((ks-i)*z_fact)^2+dist)
```

```
    endwhile
```

```
    dist=find_least_y_dist(ctv(*,*,i),fy_max)
```

```
    ydist2=sqrt(((ks-i)*z_fact)^2+dist)
```

```
    while ydist2 lt ctv_felt_avst(1) do begin
```

```
        print, i, 'ymax n just'
```

```
        fy_max+=1
```

```
        dist=find_least_y_dist(ctv(*,*,i),fy_max)
```

```
        ydist2=sqrt(((ks-i)*z_fact)^2+dist)
```

```
    endwhile
```

```
endfor
```

```
;Sjekker avstand til målvolum i snitt over MLC-blad
```

```
for i=ks+4, ks+3+(ctv_felt_avst(2)-1) do begin
```

```
    ;Justerer posisjon i x-retning
```

```
    dist=find_least_x_dist(ctv(*,*,i),fx_min)
```

```
    xdist1=sqrt(((ks+3-i)*z_fact)^2+dist)
```

```
    while xdist1 lt ctv_felt_avst(0) do begin
```

```
        print, i, 'xmin o just'
```

```
        fx_min-=1
```

```
        dist=find_least_x_dist(ctv(*,*,i),fx_min)
```

```
        xdist1=sqrt(((ks+3-i)*z_fact)^2+dist)
```

```

endwhile
dist=find_least_x_dist(ctv(*,*,i),fx_max)
xdist2=sqrt(((ks+3-i)*z_fact)^2+dist)
while xdist2 lt ctv_felt_avst(0) do begin
    print,i, 'xmax o just'
    fx_max+=1
    dist=find_least_x_dist(ctv(*,*,i),fx_max)
    xdist2=sqrt(((ks+3-i)*z_fact)^2+dist)
endwhile

;Justerer posisjon i y-retning
dist=find_least_y_dist(ctv(*,*,i),fy_min)
ydist1=sqrt(((ks+3-i)*z_fact)^2+dist)
while ydist1 lt ctv_felt_avst(1) do begin
    print, i,'ymin o just'
    fy_min-=1
    dist=find_least_y_dist(ctv(*,*,i),fy_min)
    ydist1=sqrt(((ks+3-i)*z_fact)^2+dist)
endwhile
dist=find_least_y_dist(ctv(*,*,i),fy_max)
ydist2=sqrt(((ks+3-i)*z_fact)^2+dist)
while ydist2 lt ctv_felt_avst(1) do begin
    print, i,'ymax o just'
    fy_max+=1
    dist=find_least_y_dist(ctv(*,*,i),fy_max)
    ydist2=sqrt(((ks+3-i)*z_fact)^2+dist)
endwhile
endfor

felt_koord(0)=fx_min
felt_koord(1)=fx_max
felt_koord(2)=fy_min
felt_koord(3)=fy_max
return, felt_koord
end

```

Funksjon som finner minste avstand til målvolum i y-retning

```

function find_least_y_dist, ctv_snitt, y

dist=500
v=where(ctv_snitt)
if v(0) ne -1 then begin
    c_ind=array_indices(ctv_snitt,v)
    dist=500
    for l=0, n_elements(v)-1 do begin
        t_dist=(c_ind(1,l)-y)^2
        if t_dist lt dist then dist=t_dist
    endfor
endif
return, dist
end

```

Funksjon som finner minste avstand til målvolum i x-retning

```
function find_least_x_dist, ctv_snitt, x

dist=500
v=where(ctv_snitt)
if v(0) ne -1 then begin
  c_ind=array_indices(ctv_snitt,v)

  for l=0, n_elements(v)-1 do begin
    t_dist=(c_ind(0,l)-x)^2
    if t_dist lt dist then dist=t_dist
  endfor
endif
return, dist
end
```

Behandlingssimulering

Program som simulerer behandlinger med varierende strålefeltsmargin

;Programmet er for behandlingssimuleringer ved strategien ingen korreksjon. Behandlingssimulering for strategiene beinkorreksjon og prostatkorreksjon gjøres tilsvarende, men med andre translasjoner av dosematrisene for målvolum, blære og rektum (se kommentarer under serie 1).

```
n_frak1=25
n_frak2=37
n_frak2=12
margin=[2.5, 5.0, 7.5, 10,15,20]
mc=10000

cd,'C:\proj\Prostate\data'
restore, filename='all_prost_shift'
cd,'C:\proj\felt\sub_matr'
restore, filename='sub_ctv1_matr'
restore, filename='sub_ctv2_matr'
restore, filename='f_0_sub_bladder'
restore, filename='f_0_sub_rekt'

;Henter inn transformasjonsmatrisene for blære og rektum funnet ved polynomisk warping
restore, filename='bl_ref_ind'
restore, filename='bl_ref_to_frak'
restore, filename='rekt_ref_ind'
restore, filename='rekt_ref_to_frak'

dim1=size(sub_ctv1)
dim2=size(sub_ctv2)
dim_b=size(sub_bladder)
dim_r=size(sub_rekt)

bl_el=float(n_elements(where(sub_bladder)))
rekt_el=float(n_elements(where(sub_rekt)))
r_ind=array_indices(sub_rekt,where(sub_rekt))
r_st=min(r_ind)
r_dim=size(ct_to_cb_r)
r_snitt=r_dim(2)

ctv1_plan_dose=fltarr(dim1(1), dim1(2), dim1(3))
ctv2_plan_dose=fltarr(dim2(1), dim2(2), dim2(3))
ctv1_frak_dose=fltarr(dim1(1), dim1(2), dim1(3))
ctv2_frak_dose=fltarr(dim2(1), dim2(2), dim2(3))
bl_plan_dose=fltarr(dim_b(1), dim_b(2), dim_b(3))
rekt_plan_dose=fltarr(dim_r(1), dim_r(2), dim_r(3))

ctv1_vec=fltarr(mc,n_elements(where(sub_ctv1)))
ctv2_vec=fltarr(mc,n_elements(where(sub_ctv2)))
bl_vec=fltarr(mc,bl_el)
rekt_vec=fltarr(mc,rekt_el)

ctv1_total_vec=fltarr(6,n_elements(where(sub_ctv1)))
ctv2_total_vec=fltarr(6,n_elements(where(sub_ctv2)))
bl_total_vec=fltarr(6,bl_el)
rekt_total_vec=fltarr(6,rekt_el)
```



```
;Løkke over alle marginer
```

```
for m=0,5 do begin
```

```
;Henter simulerte dosefelt formet om CTV2 for serie 1
```

```
cd,'E:\proj\felt\doses\m_usikkerhet_konv'
```

```
restore, filename='m_'+strcompress(round(margin(m)),/remove_all)+'_ctv1_p1_sub_dose_matr'
```

```
restore, filename='m_'+strcompress(round(margin(m)),/remove_all)+'_ctv2_p1_sub_dose_matr'
```

```
restore, filename='m_'+strcompress(round(margin(m)),/remove_all)+'_bl_p1_sub_dose_matr'
```

```
restore, filename='m_'+strcompress(round(margin(m)),/remove_all)+'_rekt_p1_sub_dose_matr'
```

```
;Henter simulerte dosefelt formet om CTV1 for serie 2
```

```
cd,'E:\proj\felt\doses2\m_usikkerhet_konv'
```

```
restore, filename='m_'+strcompress(round(margin(m)),/remove_all)+'_ctv1_p2_sub_dose_matr'
```

```
restore, filename='m_'+strcompress(round(margin(m)),/remove_all)+'_ctv2_p2_sub_dose_matr'
```

```
restore, filename='m_'+strcompress(round(margin(m)),/remove_all)+'_bl_p2_sub_dose_matr'
```

```
restore, filename='m_'+strcompress(round(margin(m)),/remove_all)+'_rekt_p2_sub_dose_matr'
```

```
;Løkke over alle simulerte behandlinger
```

```
for i=float(0), mc-1 do begin
```

```
;Trekker tilfeldig planleggingsgrunnlag
```

```
plan_frak=fix(38*randomu(seed))
```

```
ctv1_plan_dose(*,*,*)=ctv1_p1_sub_dose_matr(plan_frak,*,*)/float(n_frak1)
```

```
ctv2_plan_dose(*,*,*)=ctv2_p1_sub_dose_matr(plan_frak,*,*)/float(n_frak1)
```

```
bl_plan_dose(*,*,*)=bl_p1_sub_dose_matr(plan_frak,*,*)/float(n_frak1)
```

```
rekt_plan_dose(*,*,*)=rekt_p1_sub_dose_matr(plan_frak,*,*)/float(n_frak1)
```

```
;-----Serie 1 av behandlingen-----
```

```
for j=0, n_frak1-1 do begin
```

```
;Trekker tilfeldig fraksjonssituasjon
```

```
frak_sit=fix(38*randomu(seed))
```

```
;Translaterer dosematrise motsatt vei av CTV i steden for å flytte CTV, dette for å ha voxler i CTV på samme  
; plass. Ved beinkorreksjon blir dosematrisen kun translateret tilsvarende prostatas indre bevegelse og ved  
;prostatakorreksjon holdes dosematrisene til målvolumene i ro.
```

```
ctv1_frak_dose(*,*,*)=shift(ctv1_plan_dose(*,*,*),-round(all_prost_shift(0,frak_sit)),$
```

```
-round(all_prost_shift(1,frak_sit)),-round(all_prost_shift(2,frak_sit)))
```

```
ctv2_frak_dose(*,*,*)=shift(ctv2_plan_dose(*,*,*),-round(all_prost_shift(0,frak_sit)),$
```

```
-round(all_prost_shift(1,frak_sit)),-round(all_prost_shift(2,frak_sit)))
```

```
;Beregner fraksjonsdosen til CTV1, CTV2
```

```
ctv1_vec(i,*)+=ctv1_frak_dose(where(sub_ctv1))
```

```
ctv2_vec(i,*)+=ctv2_frak_dose(where(sub_ctv2))
```

```
;Beregner fraksjonsdosen til referansevolumene for blære og rektum. Ved beinkorreksjon flyttes  
dosematrisene
```

```
;etter beinmatchingsresultatet for den trukne fraksjonen, og ved prostatakorreksjon etter den aktuelle  
;prostataposisjonen
```

```
bl_frak_dose=calc_bla_dose(dim_b,bl_plan_dose,ct_to_cb_b,ct_ind_b,bl_el,frak_sit-1)
```

```
bl_vec(i,*)+=bl_frak_dose(where(sub_bladder))
```

```
rekt_frak_dose=calc_rekt_dose(dim_r,rekt_plan_dose,ct_to_cb_r,ct_ind_r,r_snitt,r_st,frak_sit-1)
```

```
rekt_vec(i,*)+=rekt_frak_dose(where(sub_rekt))
```

```
endfor;Slutt serie 1
```

```

;-----Serie 2 av behandlingen-----
ctv1_plan_dose(*,*,*)=ctv1_p2_sub_dose_matr(plan_frak,*,*,*)/float(n_frak2)
ctv2_plan_dose(*,*,*)=ctv2_p2_sub_dose_matr(plan_frak,*,*,*)/float(n_frak2)
bl_plan_dose(*,*,*)=bl_p2_sub_dose_matr(plan_frak,*,*,*)/float(n_frak2)
rekt_plan_dose(*,*,*)=rekt_p2_sub_dose_matr(plan_frak,*,*,*)/float(n_frak2)
for j=n_frak1, n_frakt-1 do begin

;Trekker tilfeldig fraksjonssituasjon
frak_sit=fix(38*randomu(seed))

ctv1_frak_dose(*,*,*)=shift(ctv1_plan_dose(*,*,*),-round(all_prost_shift(0,frak_sit)),$
-round(all_prost_shift(1,frak_sit)),-round(all_prost_shift(2,frak_sit)))
ctv2_frak_dose(*,*,*)=shift(ctv2_plan_dose(*,*,*),-round(all_prost_shift(0,frak_sit)),$
-round(all_prost_shift(1,frak_sit)),-round(all_prost_shift(2,frak_sit)))

;Beregner fraksjonsdosen til CTV1
ctv1_vec(i,*):=ctv1_frak_dose(where(sub_ctv1))

;Beregner fraksjonsdosen til referansevolumene for blære og rektum
bl_frak_dose=calc_bla_dose(dim_b, bl_plan_dose, ct_to_cb_b, ct_ind_b,bl_el,frak_sit-1)
bl_vec(i,*):=bl_frak_dose(where(sub_bladder))
rekt_frak_dose=calc_rect_dose(dim_r,rekt_plan_dose,ct_to_cb_r,ct_ind_r,r_snitt,r_st,frak_sit-1)
rekt_vec(i,*):=rekt_frak_dose(where(sub_rekt))
endfor;Slutt serie 2
endfor;Slutt behandlinger

;Lagrer dosefordelingene for alle behandlinger
cd,'C:\proj\felt\sim_res'
save, filename='m_'+strcompress(margin(m),/remove_all)+'_all_ctv1_pas_vec', ctv1_vec
save, filename='m_'+strcompress(margin(m),/remove_all)+'_all_ctv2_pas_vec', ctv2_vec
save, filename='m_'+strcompress(margin(m),/remove_all)+'_all_bl_pas_vec', bl_vec
save, filename='m_'+strcompress(margin(m),/remove_all)+'_all_rekt_pas_vec', rekt_vec
endfor;Slutt marginer
end

```

Funksjon som beregner dosen for referansevolumet til blære

;Funksjon som finner $D0, n(x, y, z) = Dn(x', y', z')$ for alle volumelementer (x, y, z)

```
function calc_bla_dose, dim_b, dose_matr, ct_to_cb, ct_ind, ant, f

b_dose=fltarr(dim_b(1), dim_b(2), dim_b(3))
if f eq -1 then return, dose_matr
for p=float(0), ant-1 do b_dose(ct_ind(0,p),ct_ind(1,p),ct_ind(2,p))=interpolate(dose_matr,ct_to_cb(0,p,f),$
    ct_to_cb(1,p,f),ct_to_cb(2,p,f))

return, b_dose
end
```

Funksjon som beregner dosen for referansevolumet til rektum

;Funksjon som for hvert snitt s finner $D0, n(x, y, s) = Dn(x', y', s)$ for alle punkter (x, y)

```
function calc_rect_dose, dim_b, dose_matr, ct_to_cb_matr, ct_ind_matr, r_snitt, st, f

r_dose=fltarr(dim_r(1), dim_r(2), dim_r(3))
if f eq -1 then return, dose_matr
for p=0, r_snitt-1 do begin
    for q=float(0), n_elements(where(ct_ind_matr(0,p,*)))-1 do
        r_dose(ct_ind_matr(0,p,q),ct_ind_matr(1,p,q),p+st)=$
            interpolate(dose_matr,ct_to_cb_matr(0,p,f,q),ct_to_cb_matr(1,p,f,q),p+st)
    endfor

return, r_dose
end
```

Behandlingsevaluering

Funksjon som beregner EUD

```
function eud_make, d_vec,a

d_max=max(d_vec)
d_vec1=d_vec/float(d_max)
eud=double(0.0)
n=n_elements(d_vec)

for l=float(0), n-1 do eud+=double((d_vec1(round(l)))^float(a))
eud=(eud/float(n))^(1.0/float(a))
eud=eud*d_max

return, eud
end
```

Program som beregner TCP for behandlingssimuleringene

```
margin=[2.5,5,7.5,10,15,20]

cd,'C:\proj\felt\sub_matr'
restore, filename='sub_ctv1_matr'

alpha=float(.15)
alpha_beta=float(3.0)
nc=float(1.0E7)
sigma_alpha=float(0.19*alpha)
mc=1000
voxler=n_elements(where(sub_ctv1))
nfrak=float(37.0)
sf=dblarr(voxler)
tcp=dblarr(6,mc)
tcp_all=dblarr(6)

;Løkke over marginer
for m=0,5 do begin
  alpha_pas=dblarr(mc)

  restore, filename='m_'+strcompress(round(margin(m)),/remove_all)+'_ctv1_all_pas_vec'
  ctv1_all_v=temporary(ctv1_all_vec)

  ;MC-simulerer normalfordelt alphafordeling for pasientpopulasjonen
  alpha_pas=lag_norm_ford(sigma_alpha, alpha, mc)

  ;Løkke over pasienter
  for j=0, mc-1 do begin

    ;Finner SF og TCP for pasient
    for i=float(0), voxler-1 do sf(i)=exp(-alpha_pas(j)*ctv1_all_v(j,i)*(1.0+ctv1_all_v(j,i)/(nfrak*alpha_beta)))
    sf_pas(j)=double(mean(sf))
    tcp(m,j)=double(exp(-nc*sf_pas(j)))
```

```

endfor; Slutt pasienter

tcp_all(m)=mean(double(tcp(m,*))); Gjennomsnittlig TCP for alle behandlinger med gitt margin

endfor ; Slutt marginer
end

```

Program som finner NTCP for de simulerte behandlingene

```

cd, 'C:\proj\felt\sim_res_scoring'
restore, filename='rekt_eud_all_pas'
restore, filename='bl_eud_all_pas'

mc=1000
b_r=7
b_b=11

rekt_eud50=float(80.0)
rekt_ntcp_all=fltarr(5,mc)
rekt_ntcp=fltarr(5)

bl_eud50=float(76.0)
bl_ntcp_all=fltarr(5,mc)
bl_ntcp=fltarr(5)

;Løkke over marginer
for m=0, 5 do begin
  for i=0,mc-1 do begin
    rekt_ntcp_all(m,i)=(1.0+(rekt_eud50/rekt_eud(m,i))^b_r)^(-1.0)
    bl_ntcp_all(m,i)=(1.0+(bl_eud50/bl_eud(m,i))^b_b)^(-1.0)
  endfor
  rekt_ntcp(m)=mean(rekt_ntcp_all(m,*)) ; Gjennomsnittlig NTCP for alle behandlinger med gitt margin
  bl_ntcp(m)=mean(bl_ntcp_all(m,*))
endfor
end

```

Funksjon som lager MC-simulert normalfordeling

```

function lag_norm_ford, sigma, snitt, n
ford=fltarr(n)

for i=0,n-1 do ford(i)=snitt*(1+sigma*randomn(seed))

return, ford
end

```

Program brukt til å bestemme σ_α

; MC-simulerte dosefordelinger omkring gjennomsnittsdoser fra 40-100 Gy blir konstruert. For hver dosefordeling blir det MC-simulert en alpha-fordeling med et gitt standardavvik sigma_alpha. Gjennomsnittlig ;TCP for en pasientpopulasjon med denne alpha_fordelingen blir funnet. For hver sigma_alpha blir det totale ;kvadratiske avviket mellom den simulerte TCP og publiserte overlevelsedata funnet.

```
sigma_dose=0.05
mc=1000
d=float(2)
alpha=float(.15)
alpha_beta=float(3)
nc=float(1E7)
sigma_alpha=(0.15+0.01*indgen(11))
error_list=fltarr(11)
sf=fltarr(mc)
tcp_pas=fltarr(mc)
tcp=fltarr(121,10)
min_dose=float(40)

;Publiserte overlevelsedata for gitte doser
TCP0=[.5,.44,.45,.54,.55,.7,.825,.87,.86,.79]
dose_listnr=[52,52,53,55,60,66,74,75,76,77]

;Løkke over gjennomsnittsdose i tumor
for i=0,120 do begin
  ;Dosefordeling i tumor normalfordelt om gjennomsnittsdosen
  dose_ford=lag_norm_ford(sigma_dose,.5*i+min_dose,mc)

  ;Løkke over sigma_alpha
  for j=0,10 do begin
    ;Alpha for pasientpopulasjonen normalfordelt med standardavvik sigma_alpha
    alpha_ford=lag_norm_ford(sigma_alpha(j),alpha,mc)

    ;Løkke over simulerte pasienter
    for k=0,mc-1 do begin

      ;Finner SF for pasient
      for l=0, mc-1 do sf(l)=exp(-alpha_ford(k)*dose_ford(l)*(1+(1/alpha_beta)*d))
      sf_pas=mean(sf)
      tcp_pas(k)=exp(-nc*sf_pas)

    endfor;Slutt pasienter
    tcp(i,j)=mean(tcp_pas)
  endfor;Slutt sigma_alpha
endfor;Slutt gjennomsnittsdose

;Finner totalt kvadratisk avvik mellom simulert TCP og publiserte overlevelsedata
for j=0,10 do begin
  error_list(j)=0
  for k=0,9 do errorList(j)+=(tcp(dose_listnr(k),j)-TCP0(k))^2
endfor
end
```